

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/143031>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Pharmaceutisch Weekblad

13 april 1973

nummer 17

Jaargang 108

Orgaan van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

Oorspronkelijke artikelen

D. D. BREIMER

Over de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel.

I. Algemene en farmacokinetische beschouwing

309

Overzichtsartikelen

E. D. HARDERWIJK

Nieuwe structuur der ziektekostenverzekering (II). Plan Prof. Dr. A. C. Drogendijk:
beperkte volksverzekering

324

Ingezonden

Klinische chemie en apotheker in Nederland

326

Mededelingen van het Hoofdbestuur

Korte samenvatting van de vergadering van 28 februari 1973

330

Berichten

Regionale bijeenkomsten 1973. 'De kristallen bol'? – Groep Nederlandse Industrie-Apothekers – Microsymposium 'Begeleiding van het geneesmiddel' – Sectie Farmacochemie KNCV – FIP-congres Stockholm 1973 – Bijeenkomst voor studenten over rapport 'Toekomst Farmacie' – Eerste folder uitverkocht

332

Ledenlijst

336

PHARMACEUTISCH WEEKBLAD

Orgaan van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

COMMISSIE VAN REDACTIE

Voorzitter

DR. F. W. H. M. MERKUS

Vice-voorzitters

DR. TH. M. MALINGRÉ

DRS. M. VAN DER VLIERK

Leden

DRS. I. C. DIJKHUIS

DR. A. GROEN

DRS. J. R. JONKERS

DR. J. P. KUIJLMAN

IR. A. T. H. VAN DER MEULEN

DRS. M. J. RIENKS

DRS. H. M. SMITS

DRS. D. J. STÖVER

DRS. I. GROEN, *Hoofdbestuurder-secretaris van de KNMP*

DR. A. W. M. INDEMAN, *Directeur Laboratorium der Nederlandse Apothekers*

DRS. P. H. VAN MARLE, *Hoofd Documentatiedienst KNMP*



Redactie bureau

DRS. H. A. SLOOT, *Secretaris Wetenschappelijke Zaken KNMP*

MEVR. E. PIRANG-OOSTERWIJK

MEJ. C. E. JANSE

Redactieadres

Alexanderstraat 11, 's-Gravenhage

Telefoon (070) 65 59 22

Het geheel of gedeeltelijk overnemen van artikelen is alleen toegestaan na schriftelijke toestemming van de redactie en onder duidelijke bronvermelding.

Het *Pharmaceutisch Weekblad* verschijnt des vrijdags.

UITGEVER

De Erven Bohn BV, Haarlem, Postbus 66. Postrekening 5403. Telefoon (023) 319286.

Leden en kandidaatleden KNMP ontvangen een abonnement uit hoofde van hun lidmaatschap; zij richten adreswijzigingen e.d. uitsluitend aan het bureau der KNMP, Alexanderstraat 11, 's-Gravenhage, telefoon (070) 65 59 22.

Abonnementen voor niet-leden KNMP (correspondentie en betalingen aan de uitgever te Haarlem): Nederland, België, Suriname en Nederlandse Antillen f 75,- per jaar bij vooruitbetaling; daarbuiten f 95,-. Losse nummers f 3,-. Stempelbanden verkrijgbaar.

Vraag- en aanbodadvertenties (excl. 4 procent BTW): f 0,80 per mm per kolom (54 mm breed, 3 kolom per pag., minimum f 25,-); voor zetwijze in afzonderlijk kader prijzen volgens vakformaat. Teksten inzenden aan uitgever, tien dagen voor verschijning. Niet-leden KNMP dienen de kosten bij vooruitbetaling te voldoen op bovenvermelde postrekening. Voor handelsannonces tarieven op aanvraag bij de uitgever, De Erven Bohn BV, Postbus 66, Haarlem.

WENKEN VOOR INZENDERS VAN KOPIJ

Voor uitgebreide richtlijnen zie 107 (1972) 763.

- 1 Gebruik voor uw kopij een *schrijfmachine*.
- 2 Beschrijf het papier slechts aan *één zijde*, met een *brede marge* en een *ruime interlinie*.
- 3 Zend uw kopij *in tweevoud* in.
- 4 Voeg bij uw artikel een duidelijke *samenvatting*, met een vertaling daarvan in het Engels.
- 5 Vermeld in uw tekst *alleen de noodzakelijke* namen van auteurs, en bij ieder het jaartal van de bedoelde publikatie.
- 6 Rangschik uw *literatuuropgave* alfabetisch aldus: naam en voorletter(s) van de auteur(s), jaartal, eventueel titel van de publikatie, naam van het tijdschrift, jaargang (c.q. volume), bladzijde. Vermeld bij boeken ook plaats en naam van de uitgever.
- 7 Vermeld in uw *tekst* geen namen die niet in uw *literatuuropgave* te vinden zijn, en omgekeerd.
- 8 Voor goede *reproducties* zijn goede figuren nodig: foto's op glanzend wit papier, formules, grafieken e.d. op transparant papier met zwarte, oostindische inkt.
- 9 Door het inzenden van zijn kopij verklaart de auteur impliciet dat hij het manuscript niet aan een ander tijdschrift heeft aangeboden. De redactie behoudt zich het recht voor, de kopij aan haar adviseurs voor te leggen.

Over de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel

I. Algemene en farmacokinetische beschouwing¹

DRS. D. D. BREIMER²

ON THE BIOLOGICAL AVAILABILITY OF DRUGS

I. General and pharmacokinetic considerations

In the introduction some general remarks on the definition of the term biological availability are made. Next it is pointed out which are the three main phases in the course of a drug (Fig. 1, 2 and 3):

1. *The pharmaceutical phase.* Here the preparation of the drug in its dosage form takes place, quality control is carried out, as well as in vitro testing (disintegration, dissolution, etc.). This phase results in the pharmaceutical availability of the drug, which is defined as the fraction of the dose that becomes available for absorption.

2. *The pharmacokinetic phase.* Here we deal with the rate processes which a drug is exposed to in the body: absorption, distribution, metabolism and excretion.

3. *The pharmacodynamic phase.* Here the drug has reached the site of action, drug-receptor interaction takes place, with the therapeutic effect as the ultimate result.

In the pharmacokinetic phase the term biological availability is introduced and defined as the fraction of the dose of a drug administered reaching the general circulation. Next to this 'extent of availability' the importance of the rate at which the drug becomes available is stressed ('rate of availability'). Both factors together determine the therapeutic effectiveness of the drug in its dosage form.

In Fig. 4, 5 and 6 it is illustrated how changes in biological availability (F), and rate of availability influence the shape of the plasma concentration curve. Which practical therapeutic consequences great differences in rate of availability of a certain drug can have is indicated in Fig. 7, while a practical example of such a situation is given in Fig. 8.

It is in general explained how the extent and the rate of availability of a drug can be quantified on basis of its plasma concentration-time curve. When the total body clearance constant, k_{el} , is known from the intravenous curve, it will be possible to calculate F for different preparations. A direct measure for F is also obtained from the quotient of the areas under the plasma concentration curves (AUC) after intravenous and other administration in the same individual, provided that the total body clearance remains constant. In Fig. 9, 10 and

11 examples of those curves are given for hexobarbital and hexobarbital sodium following intravenous and oral administration.

It is also possible on basis of urinary excretion data of the unchanged drug to calculate the extent of bioavailability, provided that the renal clearance constant, k_r , is constant in relation to the total body clearance constant. An example is given in Fig. 12 for (—)-amphetamine. It is stressed that the rate of availability is much more difficult to estimate in this case, because very frequent urine sampling in the beginning is therefore necessary.

Finally it is explained how F can be calculated during chronic administration of a drug. If the total body clearance of a drug in a certain patient remains constant, then the plasma plateau level is directly proportional to the extent of availability of the drug (Fig. 13). In conclusion some remarks on the importance of the bioavailability problem are made in connection to pharmacotherapy and the task of the pharmaceutical profession in selecting drug dosage forms.

INLEIDING

De toediening van een geneeskrachtige stof – geneesmiddel of pharmacon – geschiedt vrijwel altijd in een bepaalde farmaceutische vorm, de geneesmiddeltoedieningsvorm, ook wel het medicijn of medicament genoemd. Dit betekent dat na de synthese van de chemisch zuivere stof nog een bewerking plaatsvindt, waarbij het geneesmiddel te zamen met de hulpstoffen tot het medicament wordt gecomponeerd. Nu is de laatste jaren voor een aantal pharmaca gebleken dat deze bewerking, alsmede de aanwezigheid van de z.g. indifferente hulpstoffen vaak niet zonder onverwachte therapeutische gevolgen blijft. Met andere woorden, zogenaamde generieke equivalentie, waarmee wordt bedoeld dat twee toedieningsvormen een zelfde hoeveelheid werkzaam bestanddeel bevatten, behoeft geen therapeutische

¹ Dit artikel is het eerste deel van een voordracht, gehouden op het KNMP-congres te Arnhem, 10 oktober 1972.

² Farmacologisch Laboratorium, Universiteit van Nijmegen, Nijmegen.

equivalentie op te leveren. De biofarmacie is de tak van de farmacie die de samenhang tussen de verwerking van biologisch actieve stoffen in toedieningsvormen en de werkzaamheid daarvan bestudeert (POLDERMAN 1972). Over de factoren die in de biofarmacie een belangrijke rol spelen, voornamelijk fysisch-chemisch van aard, is in de literatuur uitvoerig gepubliceerd (WAGNER 1961; LEVY 1970; WAGNER 1971; GARRETT 1971; GIBALDI 1971). Bij het ontwikkelingswerk van nieuwe en reeds bestaande geneesmiddelen in toedieningsvormen heeft deze tak van wetenschap een aantal zeer waardevolle uitgangspunten opgeleverd (KAPLAN 1972; BENET 1973).

Het gaat er hier dus om dat een toedieningsvorm niet alleen farmaceutisch-technologisch een goed produkt moet zijn, maar veel meer nog dat de toedieningsvorm in staat moet zijn het werkzame bestanddeel op adequate wijze aan het lichaam af te leveren. Controle hierop zou mogelijk zijn door naar het therapeutisch effect, het gewenste gevolg van toediening, te kijken, maar in de praktijk is dat dikwijls moeilijk kwantificeerbaar. Wel kwantificeerbaar in vele gevallen is de mate waarin het werkzame bestanddeel in het bloed of plasma is binnengekomen en dit noemt men nu de 'biologische beschikbaarheid'. Deze is gedefinieerd als de fractie van de toegediende dosis van een geneesmiddel die in de algemene circulatie komt. Het is dus een maat voor het vermogen van de toedieningsvorm het werkzame bestanddeel in vivo af te leveren. In de literatuur is ook wel gesuggereerd onder biologische beschikbaarheid te verstaan de fractie van de toegediende dosis die voor resorptie beschikbaar komt (BECKETT e.a. 1970; LERK en POLDERMAN 1971). Dit is echter een begrip dat in vivo niet meetbaar is en dus geen maat voor in-vivo-controle oplevert.

De term 'farmaceutische beschikbaarheid' is hier meer op zijn plaats, hetgeen dan als een maat moet worden beschouwd voor het vermogen van de toedieningsvorm het werkzame bestanddeel in vitro af te leveren aan een bepaald testsysteem. De term 'fysiologische beschikbaarheid' die men ook in de literatuur tegenkomt, moet geheel synoniem worden beschouwd met biologische beschikbaarheid.

Behalve de fractie van de dosis die in de circulatie komt is evenzeer belangrijk de snelheid

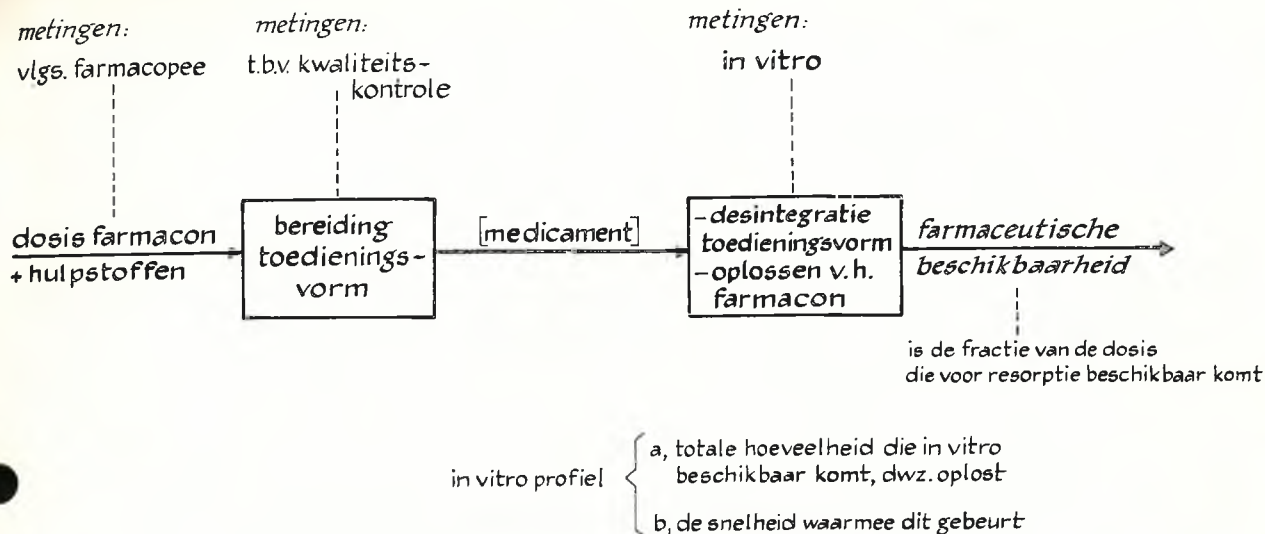
waarmee dit plaatsvindt (resorptiesnelheid). Deze beide factoren zijn de belangrijkste biofarmaceutische in-vivo-parameters en zij bepalen te zamen de therapeutische doeltreffendheid van de toedieningsvorm (medicament). Het gaat om de mate waarin en de snelheid waarmee de toedieningsvorm in staat is het geneesmiddel voor therapeutische activiteit af te leveren. De therapeutische doeltreffendheid van het werkzame bestanddeel zelf wordt uiteraard in de eerste plaats bepaald door zijn farmacologische eigenschappen en in de tweede plaats door zijn farmacokinetische eigenschappen. Door deze laatste wordt de hoeveelheid stof op een zeker tijdstip bij de plaats van werking of receptoren bepaald. Deze hoeveelheid is vrijwel nooit meetbaar en het is dan ook logisch deze fictieve hoeveelheid niet als de biologische beschikbaarheid te definiëren.

In de Engelstalige literatuur wordt de term 'bioavailability' gehanteerd en daaronder wordt nu algemeen verstaan (RITSCHER 1972; 'Guidelines' 1972): 'it is a term used to indicate measurement of both the relative amount of an administered drug that reaches the general circulation and the rate at which this occurs'. Men laat dus onder één term 'extent of availability' en 'rate of availability' vallen. Voor de Nederlandse definiëring is de voorkeur gegeven aan eenduidigheid, waarbij onder de term biologische beschikbaarheid alleen de fractie van de dosis die in de algemene circulatie komt, wordt verstaan. Daarnaast wordt de term resorptiesnelheid (snelheid waarmee de stof in de circulatie komt) gehanteerd.

Dit artikel is bedoeld om de betekenis van beide grootheden nader te karakteriseren en aan te geven hoe ze kunnen worden bepaald. Voor dit laatste levert de farmacokinetiek de sleutel.

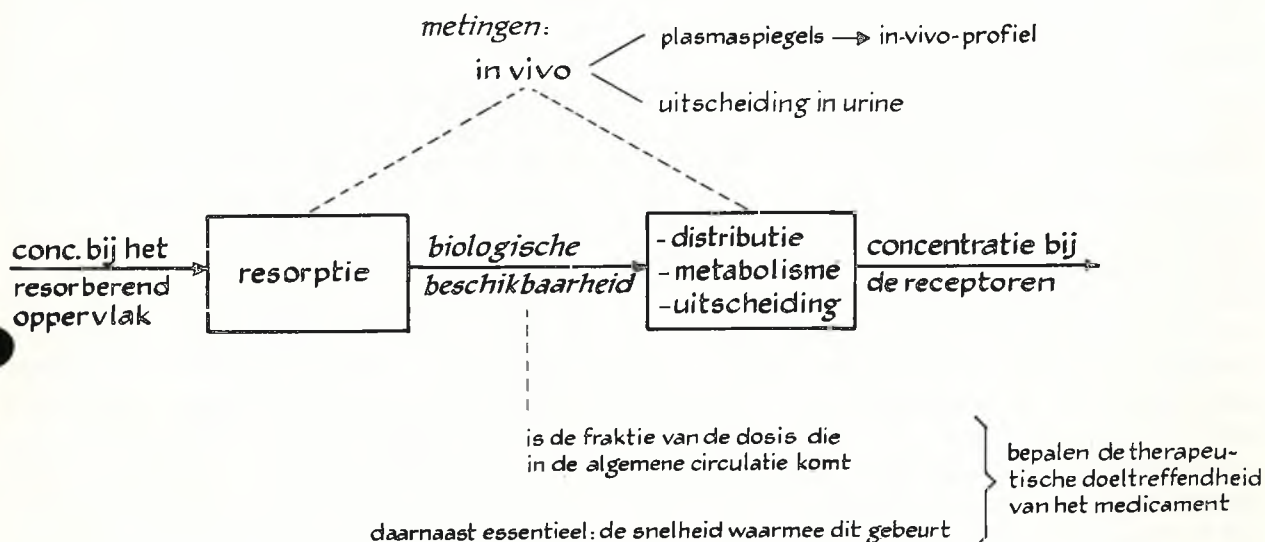
FARMACEUTISCHE, FARMACOKINETISCHE EN FARMACODYNAMISCHE FASE

Welke zijn nu de processen die het werkzame bestanddeel, d.i. het pharmacon of geneesmiddel, ondergaat alvorens tot eventuele werkzaamheid te geraken? Schematisch zijn deze processen onderverdeeld in drie fasen, namelijk de farmaceutische fase, de farmacokinetische fase en de farmacodynamische fase (fig. 1, 2 en 3). Daarbij gaat het om de verwerking van een pharmacon tot een medicament, om de opneming, verdeling en eliminatie van een pharmacon en tot slot om de far-



FARMACEUTISCHE FASE

Fig. 1. Pharmaceutical phase

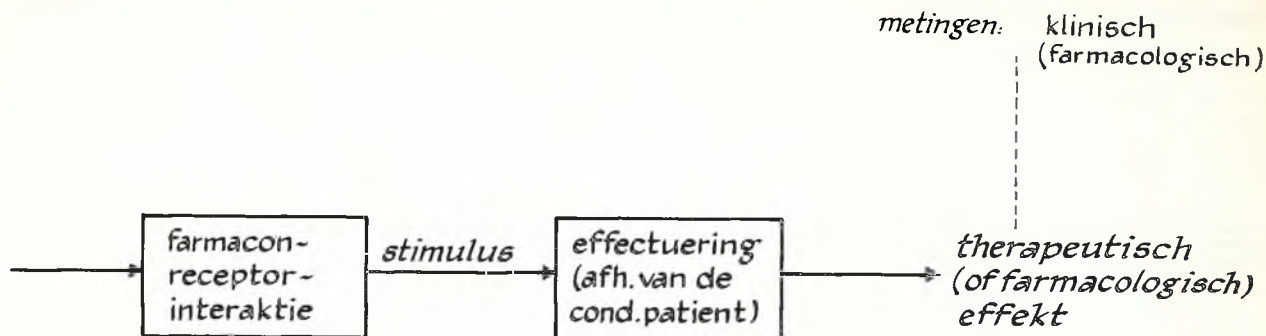


FARMACOKINETISCHE FASE

Fig. 2. Pharmacokinetic phase

macologische werking. Men moet zich nu realiseren dat elk van die processen de relatie tussen dosis (helemaal aan het begin van de keten) en het therapeutisch effect (helemaal aan het eind) kan beïnvloeden en dit zowel wat betreft de in-

tensiteit als wat betreft de tijdsduur. Bovendien is in de schema's aangegeven op welke punten in die keten iets gemeten kan worden, met andere woorden waar op al die processen een bepaalde vorm van controle mogelijk kan zijn.



FARMACODYNAMISCHE FASE

Fig. 3. Pharmacodynamic phase

1. De farmaceutische fase

In deze fase vindt de verwerking van het geneesmiddel in zijn toedieningsvorm plaats: het ontstaan van het medicament. Tevens wordt hier de analytisch-chemische controle op zowel farmacon als medicament uitgeoefend. Voorafgaand aan deze fase bevindt zich natuurlijk nog de 'chemische fase', waarin de synthese of isolering van het farmacon tot stand komt.

Eveneens onder de farmaceutische fase valt de desintegratie van de toedieningsvorm (tablet, capsule) en het oplossen van het farmacon (oplossen is noodzakelijk voor resorptie). Tot slot resulteert de farmaceutische beschikbaarheid, dit is de fractie van de dosis van een geneesmiddel die voor resorptie beschikbaar komt. Deze bepaalt na inneming de concentratie aan werkzaam bestanddeel bij het resorberend oppervlak. Nu is die fractie in de in-vivo-situatie niet te meten, maar een afspiegeling van dit begrip is de fractie van de dosis die onder standaardcondities in vitro oplost. Het in-vitro-testsysteem moet bij orale toedieningsvormen zo goed mogelijk afgestemd zijn op de fysiologische omstandigheden in het maag-darmkanaal. Daarbij moet men zich realiseren dat de dunne darm veruit het belangrijkste resorberend orgaan is en verder dat maaglediging (transport van maag naar darm) een snelheidsbepalende stap is voor die resorptie. Behalve de totale hoeveelheid van het geneesmiddel die in vitro oplost, is eveneens de tijd waarin dat ge-

beurt van belang. Samen met de opgeloste fractie wordt het in-vitro-profiel van het medicament bepaald, d.i. het verband tussen tijd en opgeloste hoeveelheid farmacon in het in-vitro-test-systeem.

De term oplossnelheid, 'dissolution rate', wordt in dit verband ook veel gehanteerd. Het uiteindelijke doel van dit soort metingen is natuurlijk om een correlatie met de situatie in vivo te vinden (biologische beschikbaarheid en resorptiesnelheid), zodat op grond van in-vitro-metingen een redelijke in-vivo-voorspelbaarheid mogelijk is. Tot op heden is dit nog grotendeels een wensdroom gebleken, omdat de in-vitro-testmethoden nog vrij gebrekkig zijn en vanwege de betrekkelijk geringe hoeveelheid in-vivo-onderzoek dat tot op heden is gedaan (WAGNER 1971). Naarmate echter het inzicht in de fundamentele processen die zich bijv. bij de resorptie afspelen vordert en de gevoeligheid van de meetmethoden om stoffen in biologisch milieu te analyseren groter wordt, neemt de kans op een succesvolle benadering van deze uitermate belangrijke zaak toe. Op dit moment zeggen in-vitro-metingen erg weinig, als deze niet vergezeld gaan met gegevens verkregen uit in-vivo-onderzoek (LEVY 1972).

De analytisch-chemische controle in de farmaceutische fase is de apotheker welbekend en bij de hele biologische beschikbaarheidsproblematiek van groot gewicht: het juiste farmacon moet in de juiste hoeveelheid in de gekozen toedienings-

vorm worden verwerkt. Waarborgen daarvoor kunnen zijn:

- a. pharmacon en hulpstoffen voldoen aan alle farmacopee- of andere algemeen aanvaarde eisen;
- b. het medicament voldoet aan de eisen gesteld bij de kwaliteitscontrole (kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, houdbaarheid, etc.).

Het zal in dit verband duidelijk zijn, dat een grote spreiding in gehalte aan werkzaam bestanddeel bijv. per tablet of per capsule, het biologisch beschikbaarheidsonderzoek in vivo bij voorbaat waardeloos maakt. Zo heeft VAN OUDTSHOORN (1972) met betrekking tot de zeer actuele digoxineproblematiek onlangs een charge tabletten onderzocht waarvan het gehalte aan digoxine varieerde van 28 tot 148% van de opgegeven waarde. Door de American Pharmaceutical Association werd in 1971 een 'White Paper' uitgegeven waarin wordt gesteld dat wanneer maar aan de standardeisen van de nationale handboeken wordt voldaan (inclusief de in-vitro-meetuitkomsten) het in vivo ook wel zal loslopen. Dit misverstand wordt echter terecht door LEVY (1972) fel bekritiseerd. Deze farmaceutische controle is een voorwaarde voor goed biologisch beschikbaarheidsonderzoek, maar zegt niets omtrent de uitkomsten daarvan. Het onderzoek in vivo is in het huidige stadium nog onontbeerlijk voor de therapeutische beoordeling van een medicament.

2. De farmacokinetische fase

In deze fase gaat het om de snelheidsprocessen waaraan een pharmacon in het lichaam onderhevig is: resorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding. Hier is nu de term biologische beschikbaarheid geïntroduceerd en gedefinieerd als de fractie van de toegediende dosis van een geneesmiddel, die in de algemene circulatie komt. Zeer bewust wordt niet gesteld dat het de fractie is die tot resorptie komt, omdat een aantal geneesmiddelen bij orale toediening wel goed wordt geresorbeerd maar bij eerste passage door de lever voor een groot gedeelte wordt omgezet (GIBALDI e.a. 1971; GIBALDI en FELDMAN 1972). Zo wordt bijvoorbeeld progesteron voor bijna 100% geresorbeerd, maar door het zeer snelle metabolisme in de lever is de fractie die in de algemene circulatie komt, vrijwel nihil (STEINETZ e.a. 1965). Dit zogenaamde 'first pass effect' is vooral van betekenis na orale toediening van stoffen die een

hoge metabole leverklaring hebben, zoals acetylsalicylzuur, propranolol, isoprenaline, lidocaïne (ROWLAND 1972). Meestal wordt de fractie die in de algemene circulatie komt vergeleken met de intraveneuze toediening als standaard, waarvan de biologische beschikbaarheid per definitie op 100% wordt gesteld. Bij intraveneuze toediening is geen 'first pass effect' te verwachten en daarom moet men er bij vergelijking met orale toedieningsvormen, die een biologische beschikbaarheid hebben die kleiner is dan 100%, op bedacht zijn, dat dit twee oorzaken kan hebben: a) de resorptie is niet volledig en b) er is een 'first pass effect'. Vanwege dit verschijnsel verdient het overweging in sommige gevallen niet de intraveneuze toediening als standaard te nemen, maar hiervoor een standaard orale toediening (bijv. oplossing) te kiezen. Fysiologisch zijn dan de omstandigheden voor de verschillende orale toedieningsvormen zoveel mogelijk gelijk.

Van essentieel belang is de vraag: hoe snel komt het geneesmiddel beschikbaar in de circulatie? Twee farmaceutische preparaten met dezelfde hoeveelheid werkzame stof, kunnen een gelijke biologische beschikbaarheid hebben, terwijl hun therapeutische effectiviteit volstrekt verschilt op grond van een groot verschil in snelheid waarmee de stof beschikbaar komt. De ene kan gedurende korte tijd een hoge plasmaconcentratie, de ander gedurende veel langere tijd een lage concentratie opleveren. De fractie en de snelheid te zamen bepalen de therapeutische doeltreffendheid van een medicament. Om die te beoordelen zal van tevoren moeten worden vastgesteld op grond van de aard van de aandoening en de beoogde therapie welke eis aan de snelheid van effect moet worden gesteld, aannemende dat de biologische beschikbaarheid voldoende is.

In deze kinetische fase kunnen, indien een goede analysemethode voorhanden is, plasmaspiegels worden gemeten of in sommige gevallen alleen maar uitscheiding in de urine. De snelheid van uitscheiding is een afgeleide van de concentratie in het plasma, maar in de praktijk levert dit vaak minder informatie op.

Indien op een voldoende aantal tijdstippen na toediening de concentratie aan werkzame stof (of in sommige gevallen van een metaboliet) in het plasma is bepaald, dan heeft men de beschikking over het in-vivo-profiel van de stof en

kan de plasmaconcentratie-tijd-curve worden geconstrueerd. Hieruit kan worden berekend:

a. Hoe snel het pharmacon in de algemene circulatie komt. Dit proces wordt gekarakteriseerd door de tijdconstante voor resorptie, τ_a .

b. Welke fractie van de toegediende dosis in de circulatie komt. Dit is de biologische beschikbaarheid, F . Deze kan worden berekend door het oppervlak onder de curve te vergelijken met intraveneuze of standaard orale toediening, aannemende dat in beide gevallen de totaal-lichaamsklaring voor de stof gelijk is.

c. Hoe groot het volume is, waarover het pharmacon zich in het lichaam verdeelt, gerelateerd aan de plasmaconcentratie (fictief verdelingsvolume V_f). Berekening hiervan is alleen mogelijk indien F bekend is.

d. Hoe snel het pharmacon door het lichaam wordt geëlimineerd (som van metabolisme en excretie). Dit proces kan worden gekarakteriseerd door de eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar beter nog door de totaal-lichaamsklaring (k_{el}). Deze laatste parameter is evenals V alleen te berekenen, indien F bekend is.

De eerste twee punten zijn sterk afhankelijk van de toedieningsvorm; de beide laatste, verdeling en eliminatie zijn dat niet. Als het pharmacon eenmaal in het lichaam is binnengekomen verdeelt het zich over de weefsels (distributie), wordt gemetaboliseerd en eventueel onveranderd uitgescheiden. De toedieningsvorm heeft op deze processen geen invloed.

Het moet duidelijk zijn, dat de biologische beschikbaarheid op grond van de gegeven definitie volstrekt onafhankelijk is van de snelheid waarmee het lichaam de stof elimineert, dus bijvoorbeeld onafhankelijk van leverfunctie, nierfunctie, etc. Het in-vivo-profiel daarentegen is daar uiteraard wel sterk afhankelijk van, immers daarin zijn de drie te berekenen grootheden verenigd, en bij een veranderende nier- of leverfunctie, zal de k_{el} veranderen (VAN ROSSUM 1971). Dit in-vivo-profiel zou bij eenmalige toediening zoveel mogelijk overeen moeten komen met het gewenste therapeutische profiel, rekening houdend met minimaal effectieve concentratie, gewenste snelheid, intensiteit en duur van het effect. Dit laatste geldt uiteraard slechts wanneer er een bepaalde relatie wordt verondersteld tussen plasmaspiegel en concentratie bij de receptoren en daarmee

effect. BECKETT e.a. (1970) hebben die hoeveelheid bij de receptoren de 'physiological availability' genoemd, maar dat is een erg vage grootheid omdat deze in vrijwel geen enkel geval te meten is.

3. De farmacodynamische fase

In deze fase gaat het om de werking van het pharmacon op het organisme. Bij de pharmacon-receptorinteractie ontstaat een stimulus, bijv. een actiepotentiaal, en deze genereert het uiteindelijk beoogde effect (ARIËNS 1964). Dat effect is, naast het ontstaan van de stimulus, afhankelijk van de wijze waarop de patiënt in staat is de stimulus te effectueren en daardoor afhankelijk van de conditie van de patiënt.

Het therapeutische effect is het doel waarnaar steeds werd gestreefd en nu gaat het er bij deze biologische beschikbaarheidsproblematiek steeds om, dat er ten gevolge van veranderingen in farmacologische of chemische vormgeving veranderingen kunnen optreden in dat effect, zowel qua intensiteit als qua tijdsduur. In principe zouden eventuele veranderingen dan ook via verandering in dat effect moeten worden gemeten. Dat is echter in vele gevallen zeer moeilijk, omdat voor het kwantificeren van effect vaak geen eenvoudig objectief meetbare parameters voorhanden zijn (analgetica, psychopharmaca, etc.). Slechts in een beperkt aantal gevallen is dit wel zo, bijvoorbeeld bij de anticoagulantia (veranderingen in stollings-tijd) en de orale antidiabetica (verandering in het bloedsuikergehalte). De subjectiviteit wordt vaak nog verhoogd doordat de individuele gevoeligheid per patiënt sterk kan verschillen. Grote groepen patiënten zijn noodzakelijk om in staat te zijn toch via het effect, zowel wat intensiteit als wat tijdsduur betreft, statistisch significante verschillen tussen toedieningsvormen te kunnen aantonen. In de praktijk blijkt dit vrijwel onuitvoerbaar te zijn en er wordt dan ook algemeen voor gepleit een stap terug te doen naar een fase eerder, waar men met de subjectieve factor niet te maken heeft, namelijk het meten van plasmaconcentraties en wel bij gezonde vrijwilligers (RIEGELMAN 1969; WAGNER 1971; LEVY en BARR 1972). Ook de definitie van biologische beschikbaarheid is op grond van deze overwegingen tot stand gekomen en is daarmee eenduidig kwantificeerbaar per individu.

I. DE BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID EN RESORPTIESNELHEID NA EENMALIGE TOEDIENING

Verandering in biologische beschikbaarheid

In figuur 4 is een aantal theoretische voorbeelden gegeven op lineaire schaal na eenmalige orale toediening van een willekeurig pharmacon. Het opgaande deel representeert de resorptiefase, het neergaande deel de eliminatiefase. Dit is het normale beeld na orale toediening van een geneesmiddel, mits de resorptie veel sneller is dan de eliminatie. In figuur 4 is tevens weergegeven wat er met de curve gebeurt als de biologische beschikbaarheid (F , waarbij $0 \leq F \leq 1$) verandert, terwijl de snelheid waarmee het pharmacon beschikbaar komt gelijk blijft. De top in de curve daalt naarmate F afneemt, maar wordt wel steeds op hetzelfde tijdstip na toediening bereikt. Vanzelfsprekend is deze situatie gelijk aan die waarin de dosis steeds zou worden verminderd, er komt $F \times$ de toegediende dosis binnen.

Tevens wordt bij afnemende F het oppervlak onder de curve evenredig kleiner (eliminatie constant). In figuur 5 (onder) is dezelfde situatie weergegeven, doch nu op semi-logaritmische schaal. Dit heeft als voordeel dat de eliminatiefase nu door een rechte wordt weergegeven, vanwege het veronderstelde van de concentratie af-

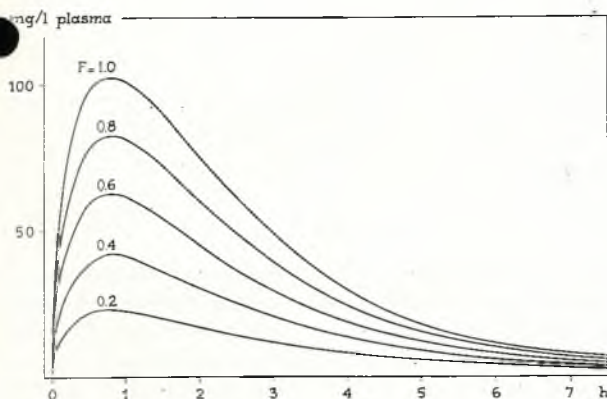


Fig. 4. Theoretical plasma concentration curves after oral administration of the same drug in different pharmaceutical preparations (linear scale). The size of the dose and the rate of availability are in all cases the same, but the biological availability, F , of each preparation is different. Note the decrease in peak concentration and decrease in area under the curve (AUC) when F is reduced

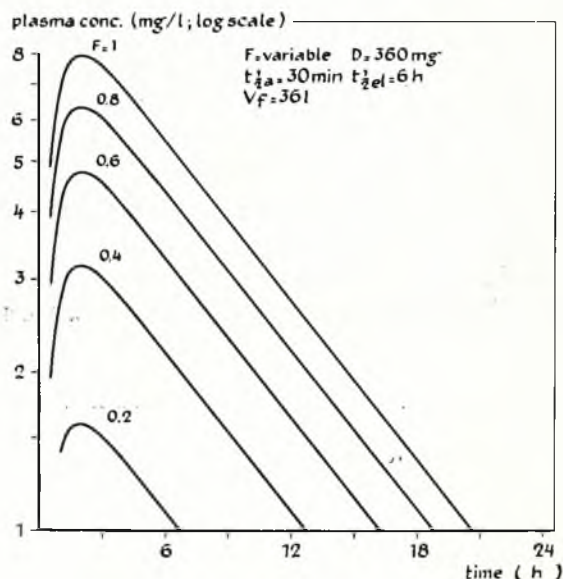
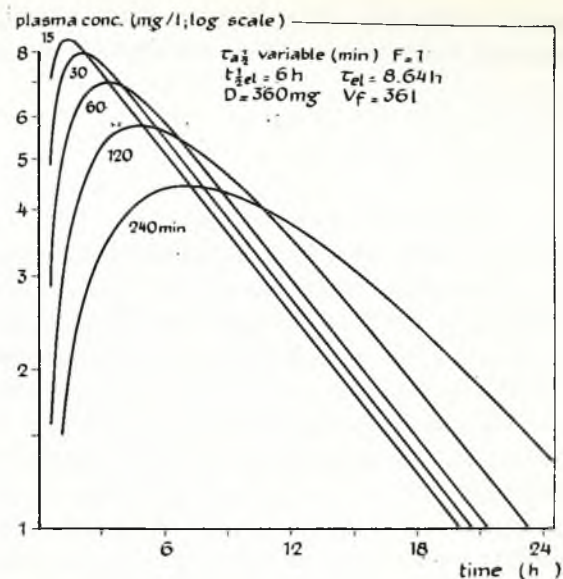


Fig. 5. Theoretical semilogarithmic plasma concentration curves calculated on basis of single compartment kinetics following oral administration of the same drug with constant elimination pattern. The elimination phases are represented by a set of parallel straight lines. *Upper*: variation in rate of availability (absorption time constant τ_a variable). Note the same changes as indicated in the legend of Fig. 6. *Lower*: variation in biological availability, F . Note the same changes as indicated in the legend of Fig. 4

hankelijke, eerste-orde-proces van eliminatie. Bij verandering van andere parameters, doch gelijkblijvende eliminatiesnelheid zal dus voor deze fase een aantal parallelle curven moeten resul-

teren. Vermindering van de biologische beschikbaarheid heeft uiteraard therapeutisch tot gevolg dat de verkregen plasmaspiegel minder hoog, of zelfs helemaal niet boven de minimaal effectieve concentratie (MEC) komt.

Verandering in resorptiesnelheid

Allereerst dient te worden opgemerkt, dat de term resorptiesnelheid in dit verband misschien minder gelukkig is. Immers het gaat steeds om één en dezelfde stof die in verschillende medicamenten is verwerkt. Die stof zelf heeft, mits in oplossing, een bepaalde resorptie-karakteristiek, d.w.z. hij zal met een bepaalde snelheid, die voornamelijk afhankelijk is van zijn fysisch-chemische eigenschappen worden geresorbeerd. Wanneer nu gesproken wordt over veranderingen in resorptiesnelheid, wordt daarmee niet bedoeld dat de resorptie-karakteristiek van de stof als zodanig zich wijzigt, maar dat bijv. de snelheid waarmee de stof vanuit de toedieningsvorm in het maag-darmsap oplost, verandert. Dit laatste heeft invloed op de snelheid waarmee de stof in de circulatie komt en dat wordt dan ook in de praktijk met de term resorptiesnelheid bedoeld ('rate of availability').

In figuur 6 op lineaire schaal en in figuur 5 (boven) op semi-logaritmische schaal is een aan-

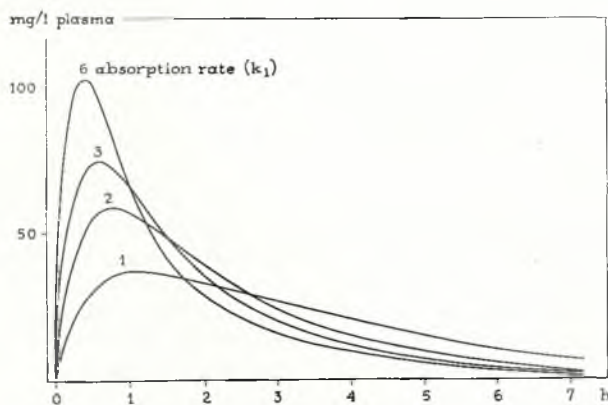


Fig. 6. Theoretical plasma concentration curves after oral administration of the same drug in different pharmaceutical preparations (linear scale). The size of the dose and the biological availability are in all cases the same, but the rate of availability (absorption constant, k_1) of the drug from each preparation is different. Note that by a decrease in rate of availability the peak level is reduced and achieved at a later time. The area under each curve is the same

tal theoretische curven gegeven waarbij de resorptiesnelheid is gevarieerd. Het oppervlak onder elk der curven, alsmede de eliminatiesnelheid zijn in alle gevallen dezelfde. Er doen zich twee veranderingen voor: bij een kleiner wordende resorptiesnelheid verschuift de top van de curve naar een later tijdstip en wordt bovendien de maximaal bereikte concentratie lager: de curve vlakt af. Welke therapeutische consequenties dit in theorie kan hebben, is weergegeven in figuur 7, waarbij het oppervlak onder elk der curven gelijk is en alleen de resorptiesnelheid verschillend. Het geneesmiddel komt uit toedieningsvorm 1 duidelijk te snel in de circulatie, waardoor toxische spiegels worden bereikt. Wanneer snel effect gewenst wordt, is deze toedieningsvorm wel zeer geschikt, alleen dan zal de dosis verlaagd moeten worden. Nummer 2 valt in het therapeutische gebied en nummer 3 levert geen spiegels boven de minimaal effectieve concentratie en is dus onwerkzaam. Deze laatste toedieningsvorm is te beschouwen als een soort 'sustained release'-preparaat. Het gebruik hiervan kan zeer zinvol zijn, alleen zal dan de dosis zodanig verhoogd

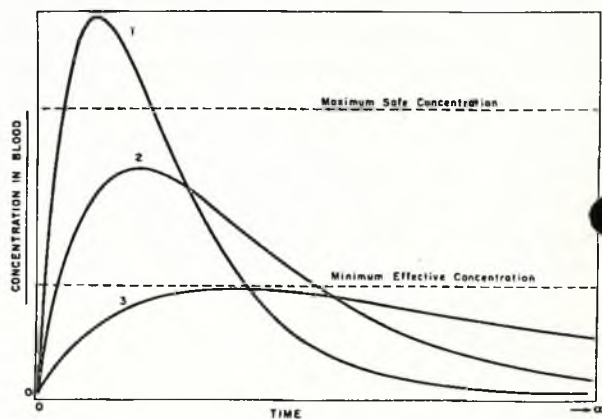


Fig. 7. Blood level patterns illustrating how changes in the rate of availability can influence both the duration of action and the efficacy (toxicity) of a drug. The size of the dose and the biological availability are the same in all three cases. Case 1: the drug becomes available too rapidly and the concentration oversteps the safe level. If the effect is required so rapidly the dose should be diminished. Case 2: this should be the normal profile for an oral preparation. Case 3: the rate of availability is so slow that the minimum effective concentration is not reached, so there will be no effect. By increasing the dose this could, however, be a suitable preparation with prolonged action (NOTARI 1971; with permission of the author and the publishing company)

moeten worden, dat een spiegel resulteert die langdurig boven de MEC blijft. Wat de biologische beschikbaarheid in de strikte zin des woords betreft zijn deze toedieningsvormen dus equivalent, maar therapeutisch zijn ze dat geenszins. In figuur 8 is een praktijkvoorbeeld voor het slaapmiddel hexobarbital gegeven: er bestaat een groot verschil in resorptiesnelheid tussen hexobarbitalnatrium en hexobarbital na orale toediening. In beide gevallen kan worden berekend op basis van plasmaspiegels, dat de biologische beschikbaarheid, vergeleken bij dezelfde gezonde proefpersonen na intraveneuze toediening, globaal 100% bedraagt. Bij de rectale toediening is het opvallend dat de plasmaspiegel gedurende een aantal uren constant blijft, hetgeen betekent dat de resorptiesnelheid in die periode gelijk is aan de eliminatiesnelheid.

Therapeutisch zijn deze gegevens van belang omdat daaruit geconcludeerd kan worden, dat het natriumzout van hexobarbital geschikt is als inslaapmiddel, terwijl het vrije zuur bij eventuele doorslaapmoeilijkheden zou kunnen worden aangewend. Met de zetpil wordt in deze dosering

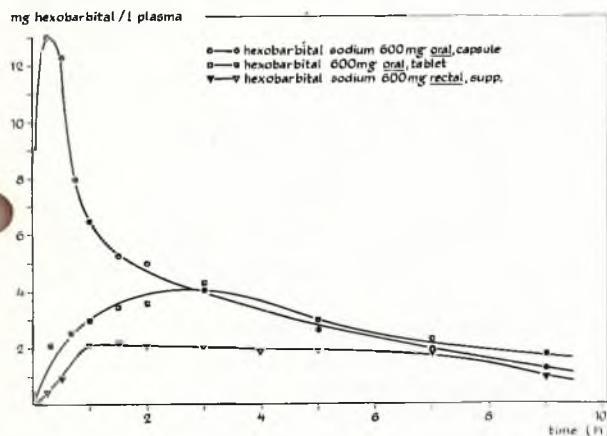


Fig. 8. Plasma concentration curves following oral and rectal administration of hexobarbital or hexobarbital sodium to human subjects. Note the resemblance of these plasma level patterns with the theoretical ones in Fig. 7 (BREIMER 1972). It was calculated, in comparison to intravenous administration of 600 mg hexobarbital sodium to the same subjects, that the biological availability of the two oral preparations was about 100%. The hexobarbital, when administered as the sodium salt, reaches the general circulation very rapidly. The constant level after rectal administration indicates that the amount becoming available per unit of time equals the amount eliminated in the same unit of time (BREIMER 1972)

geen hypnotische spiegel bereikt, maar het gebruik als sedativum, waarbij op langere termijn een constant effect wordt beoogd, zou wel kunnen worden overwogen (BREIMER 1972). Het is dus door rationeel gebruik van gegevens omtrent farmaceutische of chemische vormgeving en toedieningswijze van een zelfde werkzame stof mogelijk, verschillende therapeutische doeleinden (wat betreft duur en intensiteit) te bereiken.

Belangrijk in dit verband is nog, dat de halfwaardetijd van hexobarbital gemiddeld 4 uur is, zodat na een nachtrust van 8 uur in het algemeen geen ongewenste nawerking is te verwachten, dit in tegenstelling tot vele andere barbituraten, zoals butobarbital [$t_{1/2} = 40$ uur (LAMERS 1969)] of amobarbital [$t_{1/2} = 20-25$ uur (BALASUBRAMANIAM 1970)].

Berekening resorptie-parameters

De plasmaconcentratiecurve na orale en andere toediening kan door een aantal farmacokinetische parameters worden gekarakteriseerd. Belangrijk daarvan zijn o.a. de halfwaardetijd van eliminatie ($t_{1/2el}$) en de halfwaardetijd van resorptie ($t_{1/2a}$), welke laatste dus als maat voor de resorptiesnelheid dient. Grafisch zijn beide vrij eenvoudig te bepalen indien de concentratie op logaritmische schaal wordt uitgezet tegen de tijd (fig. 9). Eveneens uit de curve kan de z.g. 'dode tijd' (t_0) af-

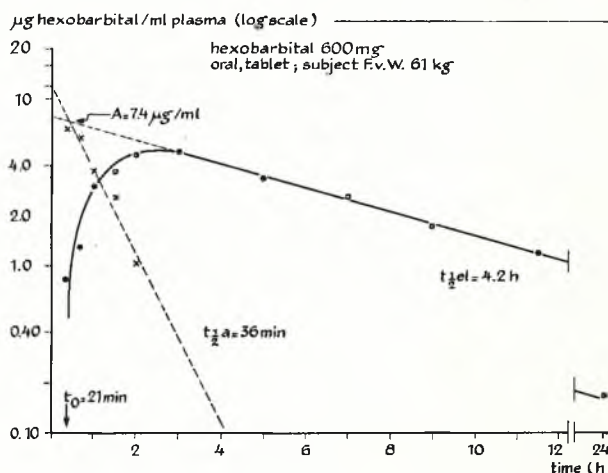


Fig. 9. Plasma concentration curve on semilogarithmic scale following oral administration of 600 mg hexobarbital. Calculations of pharmacokinetic parameters are based on single compartment kinetics (for explanation see text). The dotted line represents the absorption phase (BREIMER 1972)

geleid worden, dit is het tijdsverloop tussen tijdstip van toediening en berekend tijdstip waarop de eerste hoeveelheid geneesmiddel in de circulatie komt. Eerst moet desintegratie van de toedieningsvorm en transport naar het resorberend oppervlak plaatsvinden, alvorens de resorptie kan beginnen.

Aan de plasmaconcentratiecurve van hexobarbital na orale toediening (fig. 9) liggen twee exponentiële termen ten grondslag, omdat klaarblijkelijk resorptie en eliminatie volgens een eerste-orde-proces verlopen. De plasmaconcentratie kan nu door de volgende vergelijking worden weergegeven (VAN ROSSUM 1971):

$$C_t = \frac{D \cdot F}{V_f} \cdot \frac{\tau_{el}}{(\tau_{el} - \tau_a)} \left[e^{-t/\tau_{el}} - e^{-t/\tau_a} \right]$$

Hierbij is D de toegediende dosis, F is de biologische beschikbaarheid, V_f is het verdelingsvolume, τ_{el} is de tijdconstante voor eliminatie ($\tau_{el} = V_f/k_{el}$) en τ_a is de tijdconstante voor resorptie. τ_{el} kan uit het rechte stuk van het dalende deel van de curve worden berekend, waarbij $t_{\frac{1}{2}el} = 0,69 \times \tau_{el}$. Door aftrekken van de punten op de geëxtrapoleerde eliminatielijn van de experimenteel gevonden punten in het opgaande deel van de curve, kan een grafiek worden geconstrueerd die het resorptieproces weergeeft. Uit deze rechte lijn kan nu τ_a worden berekend, waarbij $t_{\frac{1}{2}a} = 0,69 \times \tau_a$.

Het intercept op de concentratie-as uit de geëxtrapoleerde eliminatielijn en de door aftrekking verkregen resorptielijn, hoort theoretisch aan elkaar gelijk te zijn. In de praktijk snijden de twee lijnen elkaar vaak een bepaalde tijd na inneming van het medicament en deze tijd is nu de 'dode tijd'. De tijd in de formules is de werkelijke tijd minus de dode tijd. Het snijpunt van de twee lijnen geeft het werkelijke intercept A weer, waarbij:

$$A = \frac{D \cdot F}{V_f} \cdot \frac{\tau_{el}}{(\tau_{el} - \tau_a)}$$

Als F niet bekend is kan uit deze formule V_f/F en ook k_{el}/F berekend worden.

Slechts wanneer de resorptie veel sneller plaatsvindt dan de eliminatie ($\tau_a \ll \tau_{el}$) is de halfwaardetijd van een pharmacon een directe maat voor het eliminatieproces. Men moet er op bedacht zijn dat bijv. vertraagde resorptie na orale of

rectale toediening de indruk wekt, dat het betrokken pharmacon lang in het lichaam verblijft. De halfwaardetijd na intraveneuze toediening zal nu korter zijn dan na orale of rectale toediening het geval lijkt te zijn. Een voorbeeld van deze situatie wordt aangetroffen bij het hexobarbital-natrium uit een zetpil (fig. 8).

Meer gecompliceerd wordt de toestand waarbij de distributie over het lichaam niet zeer snel verloopt ten opzichte van de resorptie en eliminatie. Er zijn dan meer exponentiële termen nodig om de curve te beschrijven. LOO en RIEGELMAN (1968) hebben de resorptieparameters berekend in het geval van een twee-compartimentensysteem, waarvan bij orale toediening drie exponentiële termen ten grondslag liggen. Er is eigenlijk een computer-curve-fit-programma nodig om in de meer ingewikkelde situaties betrouwbare parameters te kunnen berekenen.

Berekening van de biologische beschikbaarheid

a. Uit plasmagegevens.

Voor de berekening van de biologische beschikbaarheid kan als volgt te werk worden gegaan. De totale hoeveelheid pharmacon die in de circulatie komt, is uiteraard gelijk aan de totale hoeveelheid die uiteindelijk weer geëlimineerd wordt.

Nu geldt algemeen:

$$\begin{aligned} \frac{dQ_{el}}{dt} &= -k_{el} \cdot C_p \\ &= -k_{el} \cdot \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{-t/\tau_i} \end{aligned}$$

waarbij

Q_{el} = de geëlimineerde hoeveelheid (mg),
 k_{el} = de totaal lichaamsklaring (ml/min),
 C_p = de plasmaconcentratie (mg/l),
 τ_i = de tijdconstanten (min),
 A_i = de coëfficiënten.

Na integratie levert dit:

$$Q_{el} = k_{el} \cdot \int_0^{\infty} C_p dt = k_{el} \cdot AUC$$

waarbij AUC = het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (Area Under the Curve).

Bij intraveneuze toediening is per definitie de biologische beschikbaarheid 1 of 100%, dus geldt:

$$Q_{el} = k_{el} \cdot AUC_{i.v.} = \text{Dosis}$$

Bij bijv. orale toediening geldt dat de geëlimi-

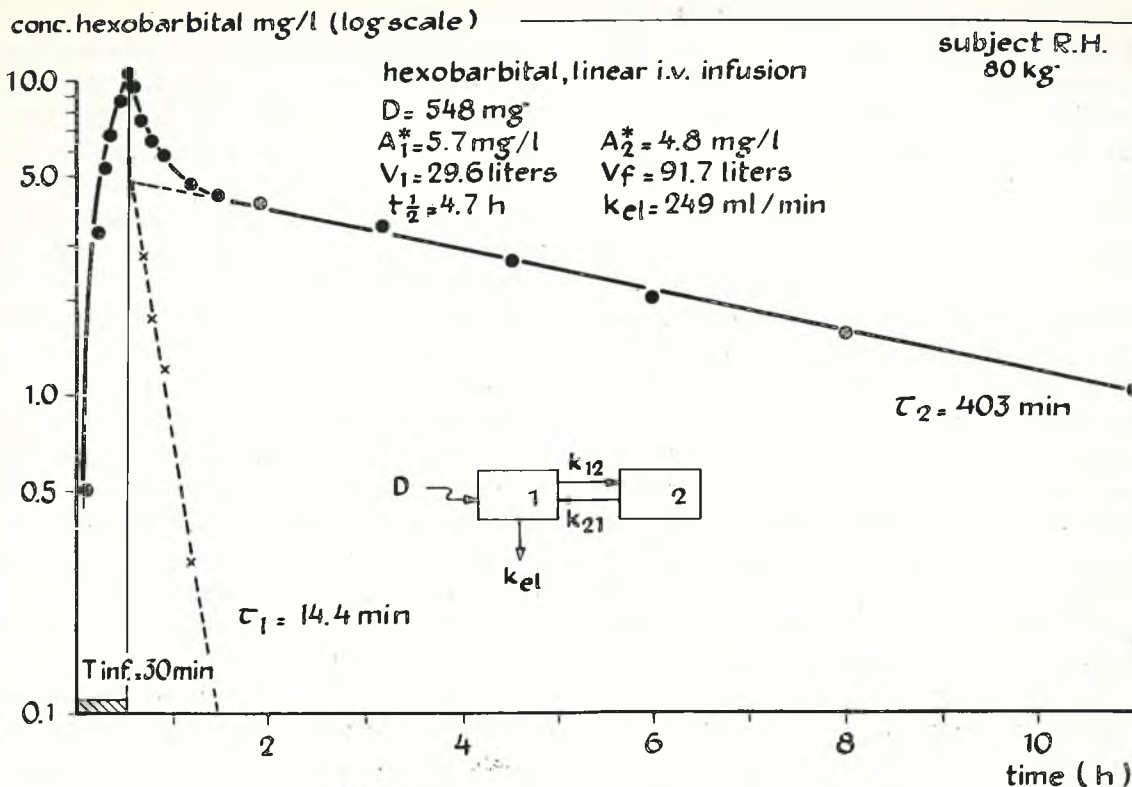


Fig. 10. Plasma concentration curve on semilogarithmic scale following linear intravenous infusion of 600 mg hexobarbital sodium to a human-subject. After stopping the infusion the shape of the curve is typical for the two-compartment open model (see scheme). The dotted line represents the first term of the two-term exponential equation (τ_1 en A_1^*), which can be considered as the distribution phase of the drug over the various tissues. The straight line through the solid points represents the second term (τ_2 and A_2^*), which can be considered as the elimination phase of the drug. The fictive volume of distribution V_f as well as the total body elimination clearance constant, k_{el} , can be calculated (BREIMER 1972)

neerde hoeveelheid gelijk is aan de hoeveelheid die de algemene circulatie bereikt:

$$Q_{el} = F \times \text{Dosis}_{or} \quad (0 \leq F < 1)$$

$$= k_{el} \cdot AUC_{or}$$

De biologische beschikbaarheid F kan worden bepaald als de totaal-lichaamsklaring k_{el} van het pharmacon bij het betrokken individu bekend is:

$$F = k_{el} \cdot \frac{AUC_{or}}{\text{Dosis}_{or}}$$

Uit de plasmacurve na orale toediening kan de k_{el} echter niet worden gevonden, zodat ook de F niet kan worden berekend. Dit kan wel als het pharmacon bij dezelfde persoon eveneens intraveneus wordt toegediend, waarbij wordt verondersteld dat de k_{el} steeds gelijk is.

Nu geldt:

$$\frac{\text{Dosis}_{or}}{AUC_{or}} \cdot F = \frac{\text{Dosis}_{i.v.}}{AUC_{i.v.}}$$

en

$$F = \frac{\text{Dosis}_{i.v.}}{\text{Dosis}_{or}} \times \frac{AUC_{or}}{AUC_{i.v.}} (\times 100\%)$$

Bij gelijke orale en intraveneuze dosis kan F dus worden verkregen uit het quotiënt van de AUC_{or} en de $AUC_{i.v.}$. Indien geen intraveneuze gegevens beschikbaar zijn kan de relatieve beschikbaarheid van twee medicamenten met hetzelfde pharmacon worden gevonden uit het oppervlak onder de twee verkregen curven:

$$F_{rel} = \frac{AUC_{or.1}}{AUC_{or.2}} (\times 100\%)$$

In figuur 10 is het verloop van de hexobarbital-concentratie weergegeven na intraveneuze toe-

diening in de vorm van een lineair infuus aan een gezonde proefpersoon. Op basis van het open twee-compartimentenmodel is een aantal farmacokinetische parameters berekend (VAN ROSSUM 1971), waaronder de k_{el} . De combinatie van een intraveneuze en orale curve bij één enkele persoon staat in figuur 11. Berekend werd dat de biologische beschikbaarheid in het orale geval vrijwel 100% is. Tevens valt op dat de halfwaardetijd in beide gevallen niet verschilt, hetgeen pleit voor de veronderstelling dat ook k_{el} niet is veranderd ($t_{1/2}$ hangt onder meer nog samen met het verdelingsvolume van de stof).

Tot slot moet nog worden opgemerkt dat de bepaling van de biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening slechts verantwoord is, indien een voldoende groot aantal meetpunten kan worden verzameld, zowel tijdens de resorptiefase als tijdens de eliminatiefase. Alleen dan kunnen betrouwbare curven worden geconstrueerd en mogen de uitkomsten als relevant worden beschouwd. Het onderzoek bijv. van LINDENBAUM e.a. (1971) omtrent de digoxinepreparaten, voldoet geenszins aan deze eis zodat onverantwoorde conclusies worden getrokken.

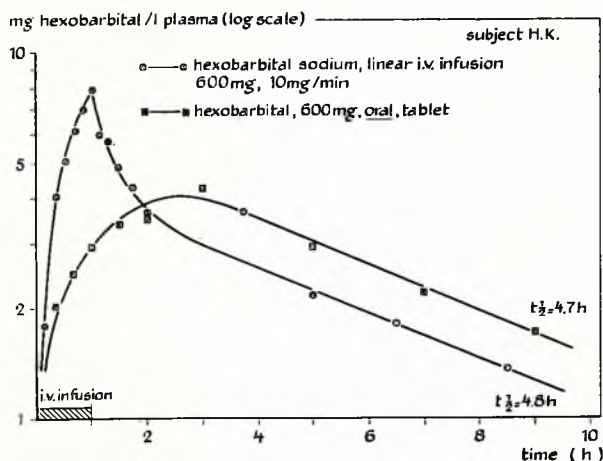


Fig. 11. Plasma concentration curves on semilogarithmic scale following linear intravenous infusion of hexobarbital sodium (circles) and oral administration of hexobarbital (squares) to the same human subject. The k_{el} can be calculated from the intravenous curve on basis of the open two-compartment model. The biological availability of the oral dosage form can now be estimated and this turns out to be approximately 100%. Note that the elimination half-life values are the same after oral and intravenous administration (BREIMER 1972)

b. Uit urinegegevens.

Indien de plasmaspiegel niet kan worden bepaald, kan gebruik worden gemaakt van gegevens betreffende de uitscheiding van het pharmacon in de urine. Het zal duidelijk zijn dat wanneer een stof uitsluitend en volledig in de urine zou worden uitgescheiden, er uiteindelijk evenveel stof in de urine verschijnt als in de algemene circulatie was binnengekomen. De urine moet dan wel over een periode van tenminste zesmaal de halfwaardetijd van de stof verzameld worden. In figuur 12 is een en ander weergegeven voor (—)-amfetamine, er komt ongeveer 94% van deze stof onveranderd in de urine. Het is bekend dat in het lichaam voor een gering percentage nog parahydroxylering optreedt, zodat geconcludeerd kan worden dat de biologische beschikbaarheid van (—)-amfetamine in dit geval 100% moet zijn geweest. Uit de renale excretiesnelheid kan de halfwaardetijd van de stof worden berekend.

Meestal zal slechts een fractie van de binnengekomen hoeveelheid van een pharmacon onveranderd met de urine worden uitgescheiden. De rest wordt in het lichaam gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid kan nu ook wel op grond van urinegegevens worden berekend, mits de verhouding tussen de renale klaring (k_r) en de totaal-lichaamsklaring (k_{el}) constant is. De volgende vergelijking is algemeen geldig (VAN ROSSUM 1971):

$$\left(Q_r = F \cdot D (k_r / k_{el}) \right)_{t=\infty}$$

waarbij Q_r = de totale hoeveelheid die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Per individu wordt k_r / k_{el} constant verondersteld, zodat Q_r een directe maat voor de biologische beschikbaarheid oplevert.

Bij vergelijking van twee preparaten met dezelfde hoeveelheid werkzaam bestanddeel bij dezelfde persoon geldt:

$$F = \frac{Q_{r1}}{Q_{r2}}$$

waarbij preparaat 2 als standaard dient.

Eveneens bestaat de mogelijkheid de biologische beschikbaarheid van een stof te bepalen op grond van de uitscheiding van een metaboliet in de urine. Het onderzoek met acetylsalicylzuur wordt vrijwel steeds op basis van salicylzuur-

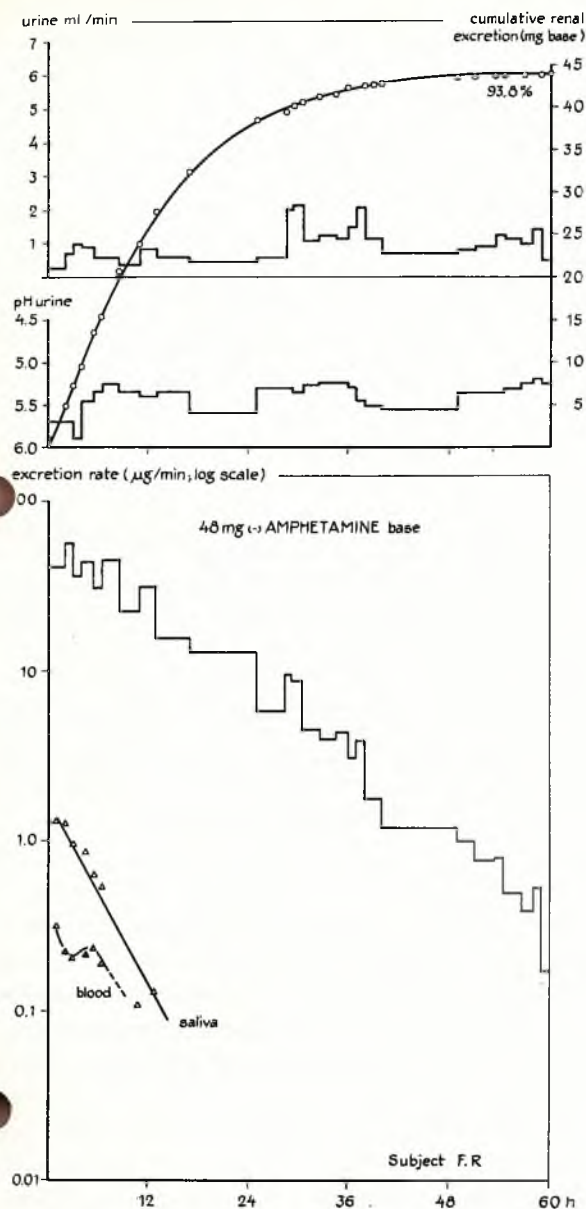


Fig. 12. Average renal excretion rate and cumulative renal excretion of (—)-amphetamine following oral administration of 48 mg base to a human subject. Upper row: urine production rate. Middle row: urine pH and cumulative renal excretion. Lower row: renal excretion rate per urine fraction, saliva concentration curve and blood concentration curve (semilogarithmic scale). Only a few blood level data are available, due to lack of sensitivity of the analytical procedure. (—)-Amphetamine is excreted in the unchanged form for about 94%. A small amount is metabolized in the body so that from this experiment it may be concluded that the biological availability amounts to 100%. Since the renal excretion rate is directly proportional to the plasma concentration, it will be possible to calculate the biological half life of the drug from the descending part of the renal excretion rate curve, which in this case is about 9 hours (VREE 1973; with permission of the author)

metingen gedaan, omdat de halfwaardetijd van de oorspronkelijke verbinding erg kort is (20 min).

De resorptiesnelheid is op basis van urinegegevens veel moeilijker te bepalen dan uit plasmagegevens. Dit komt omdat vlak na toediening vele punten nodig zijn om de renale excretiecurve zó gedetailleerd te kunnen construeren, dat een resorptietijdconstante met redelijke nauwkeurigheid is vast te stellen. Vaak is het niet mogelijk in de beginfase, bijv. elk kwartier of half uur, een urinemonster te verzamelen (afgezien van catheterisatie). Juist omdat die resorptiesnelheid als een essentieel onderdeel van de onderhavige problematiek moet worden beschouwd, is het belangrijk zich van deze beperking die urinegegevens met zich meebrengen, bewust te zijn.

II. BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID EN RESORPTIESNELHEID NA CHRONISCHE TOEDIENING

Zeer veel van het huidige geneesmiddelenarsenaal wordt chronisch toegediend (anti-epileptica, hartglycosiden, psychopharmaca, etc.). In het algemeen betekent dit dat de patiënten die chronisch worden behandeld, na enige tijd een bepaalde, vrij constante spiegel van het desbetreffende pharmacoon in hun plasma hebben. Deze zogenaamde 'steady state' of plateauconcentratie wordt bereikt als er per doseringsinterval evenveel werkzaam bestanddeel binnenkomt als wordt geëlimineerd. De hoogte van het plateau (C_{pl}) is recht evenredig met de dosis, of liever gezegd met de fractie van de dosis ($F \times D$), die bij elke toediening in de circulatie komt (VAN ROSSUM en TOMEY 1970):

$$C_{pl} = \frac{F \cdot D}{k_{el} \cdot \Delta t}$$

waarin k_{el} de totaal-lichaamsklaring en Δt het doseringsinterval is. Dit betekent, dat een verandering in de biologische beschikbaarheid door bijvoorbeeld verandering van toedieningsvorm, bij dezelfde patiënt een evenredige verandering van de plateauconcentratie tot gevolg heeft. Slechts een beperkt aantal metingen per preparaat per patiënt is nodig en bovendien is deze methode niet afhankelijk van allerlei ingewikkelde farmacokinetische modellen. Elke patiënt dient voor eigen controle (k_{el} moet per patiënt constant zijn, maar mag onderling zeer wel verschillen) en daardoor kan voor significante uitkomsten het

aantal patiënten sterk beperkt blijven. In figuur 13 is een en ander theoretisch weergegeven.

Er moet sterk voor worden gepleit, biologisch beschikbaarheidsonderzoek voor geneesmiddelen, welke chronisch worden toegediend, op de hier uiteengezette wijze uit te voeren. Zeer onlangs is dit door een Zweedse groep voor diazepam gebeurd (BERLIN e.a. 1972), maar ook voor anti-epileptica en digoxine is het gewenst 'steady-state'-spiegels te meten en de biologische beschikbaarheid hieraan te correleren.

De resorptiesnelheid in de chronische situatie is van weinig of geen invloed op de gemiddelde plateauconcentratie, maar bij snelle resorptie kunnen wel sterke piekconcentraties optreden. Uit therapeutisch oogmerk zijn deze vaak ongewenst en zeer terecht wijzen VAN DER KLEIJN en MULLER (1972) daarop met betrekking tot de digoxine in een commentaar op het artikel van LINDENBAUM e.a. (1971). In het algemeen is een snelle resorptie in de chronische situatie ongewenst, het gaat slechts om het handhaven van de gemiddelde 'steady-state'-concentratie. Dit in tegenstelling tot de eenmalige toediening waar het juist vaak om die snel te bereiken piekconcentratie gaat (acetylsalicylzuur bij hoofdpijn, hexobarbitalnatrium als inslaapmiddel, etc.).

Eerst moet het therapeutisch oogmerk worden vastgesteld, pas daarna kan op grond van gegevens over biologische beschikbaarheid en resorptiesnelheid de therapeutische doeltreffendheid van het gebruikte medicament worden beoordeeld (de juiste keuze van het werkzame bestanddeel is hierbij vanzelfsprekend een voorwaarde). Vrijwel altijd is een zo groot mogelijke, of in ieder geval zo constant mogelijke, biologische beschikbaarheid gewenst. De snelheid van resorptie moet sterk afhankelijk worden gesteld van de snelheid waarmee het effect gewenst wordt.

CONCLUSIE

De problematiek rondom de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel is primair van farmaceutische aard. Inzicht in de fundamentele aspecten van de biofarmacie en kennis omtrent de farmacokinetiek, beide in relatie tot de therapie, zijn noodzakelijk voor een juiste beoordeling van de ter beschikking staande en komende gegevens. Het gaat hier niet slechts om een academisch vraagstuk, maar onderzoek heeft uitge-

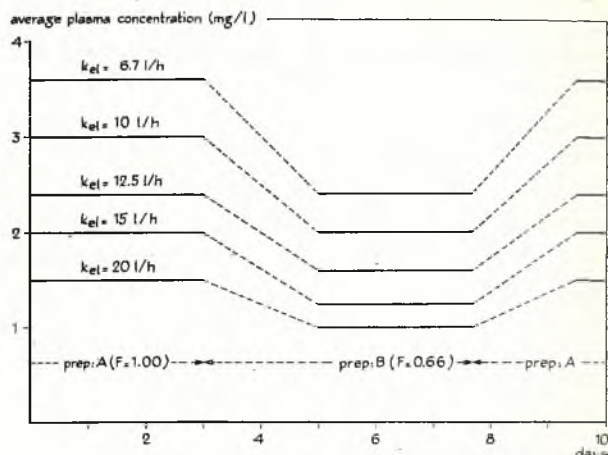


Fig. 13. Theoretical average plateau plasma levels of a drug following repetitive medication of two pharmaceutical preparations A and B, both containing the same amount of an identical active principle. If the total body clearance remains constant, the plateau level in a particular patient is a direct measure of the biological availability, F . It must be concluded that F can be determined by estimation of only a few plasma levels, provided that each patient receives both preparations for sufficiently long periods of time (VAN ROSSUM 1971; with permission of the author)

wezen dat het gaat om problemen van grote praktische betekenis. WAGNER (1971) heeft een groot aantal voorbeelden verzameld omtrent verschillen in biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen uit orale toedieningsvormen. Hierbij waren stoffen uit wijd uiteenlopende therapeutische groepen vertegenwoordigd; hoewel zeker geen algemene conclusie valt te trekken, lijken toch de moeilijkheden het grootst bij de pharmaca met een relatief slechte oplosbaarheid in water.

Het onderzoek van LINDENBAUM e.a. (1971) met digoxine heeft in de medische wereld een nieuwe impuls gegeven aan de discussie over generieke equivalentie en therapeutische equivalentie. Recent is daaraan in de medische literatuur vrij uitdrukkelijk aandacht besteed (SMITH 1972; Editorial, *Brit. Med. J.* 1972). Het is primair de taak van de apotheker zich met de hier liggende problematiek te confronteren en zich voortdurend op de hoogte te stellen van de ontwikkelingen op dit gebied. Bij zijn adviserende taak ten aanzien van de medicamenteuze therapie zullen de vraagstukken, waarvan de aard op zijn eigen specifiek

farmaceutisch terrein ligt, toch wel in de eerste plaats aandacht mogen krijgen.

Zeer terecht wijst MERKUS (1972) er in verband met de discussie over loco- ten opzichte van merkpreparaten op, dat men zich bij de keuze van het medicament zal moeten laten leiden door gegevens gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en niet door economische motieven. Met vele preparaten is geen biologisch beschikbaarheidsonderzoek gedaan; toch is dat noodzakelijk voor een juiste beoordeling van het vermogen van het medicament de werkzame stof in voldoende mate en met de gewenste snelheid aan het lichaam af te leveren. Daarbij zullen prioriteiten moeten worden gesteld ten aanzien van die preparaten, welke therapeutisch het meest rationeel lijken. Men zal niet voor het in-vivo-onderzoek moeten terugdeinzen, alleen in-vitro-metingen zeggen op dit ogenblik te weinig. Hoe eerder dit gebeurt, des te sneller zal het op grond van correlaties in vitro/in vivo mogelijk zijn goede in-vitro-testmethoden te ontwikkelen, met behulp waarvan verantwoorde voorspellingen over het gedrag van het medicament in vivo kunnen worden gedaan. De vraag rijst of ook niet in eigen kring (Laboratorium der Nederlandse Apothekers) hieraan aandacht moet worden besteed.

De eerste vraag is of de apotheker het terrein van de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel als een deel van zijn verantwoordelijkheid zal willen gaan beschouwen.

DANKBETUIGING

Voor de waardevolle discussies over dit onderwerp gevoerd met de andere leden van de werkgroep farmacokinetiek onder leiding van Prof. Dr. J. M. VAN ROSSUM, Farmacologisch Laboratorium, Nijmegen, ben ik zeer erkentelijk.

De bereiding van de hexobarbital-toedieningsvormen heeft plaatsgevonden in het Laboratorium der Nederlandse Apothekers te 's-Gravenhage, door collega H. L. M. COX.

LITERATUUR

- ARIËNS, E. J. (1964) *Molecular Pharmacology*, Vol. 1. Academic Press, New York.
- BALASUBRAMANIAM, K., S. B. LUCAS, G. E. MAWER en P. J. SIMONS (1970) *Brit. J. Pharmacol.* 39, 564.
- BECKETT, A. H., P. KOUROUNAKIS, D. P. VAUGHAN en M. MITCHARD (1970) *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 169S.

- BENET, L. Z. (1973) Biopharmaceutics as a basis for the design of drug products, in: *Drug Design*, Vol. IV, E. J. ARIËNS, ed. Academic Press, New York. In press.
- BERLIN, A., B. SIWERS, S. AGURELL, A. HIORT, F. SJÖQVIST en S. STRÖM (1972) *Clin. Pharmacol. Therap.* 13, 733.
- BREIMER, D. D. (1972) Unpublished results.
- Editorial (1972) *Brit. Med. J.* 3, 599.
- GARRETT, E. R. (1971) *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29, Suppl. 3, 1.
- GIBALDI, M. (1971) *Introduction to Biopharmaceutics*. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa., USA.
- GIBALDI, M., R. N. BOYES en S. FELDMAN (1971) *J. Pharm. Sci.* 60, 1338.
- GIBALDI, M. en S. FELDMAN (1972) *European J. Pharmacol.* 19, 323.
- 'Guidelines for biopharmaceutical studies in man' (1972) Am. Pharm. Assoc. Acad. Pharm. Sci., Washington, D.C., USA.
- KAPLAN, S. A. (1972) *Drug Metab. Revs.* 1, 15.
- KLEIN, E. J. VAN DER en N. F. MULLER (1972) *Pharm. Weekblad* 107, 510.
- LAMERS, W. (1969) Unpublished results.
- LERK, C. F. en J. POLDERMAN (1971) *Pharm. Weekblad* 106, M664.
- LEVY, G. (1970) In: *Prescription Pharmacy*, J. B. SPROWLS jr., ed., p. 36. Lippincott, Philadelphia, Pa., USA; (1972) *Drug Intell. Clin. Pharm.* 6, 18.
- LEVY, G. en W. H. BARR (1972) *Rational Drug Therapy* 6, 1.
- LINDENBAUM, J., M. H. MELLOW, M. O. BLACKSTONE en V. P. BUTLER jr. (1971) *New Engl. J. Med.* 285, 1344.
- LOO, J. C. K. en S. RIEGELMAN (1968) *J. Pharm. Sci.* 57, 918.
- MERKUS, F. W. H. M. (1972) *Pharm. Weekblad* 107, 519.
- NOTARI, R. E. (1971) *Biopharmaceutics and pharmacokinetics*, p. 119. Marcel Dekker, Inc., New York.
- OUTDSHOORN, M. C. B. VAN (1972) *Lancet* II, 1153.
- POLDERMAN, J. (1972) *Pharm. Weekblad* 107, M688.
- RIEGELMAN, S. (1969) Pharmacokinetic analysis of drug dosage forms, in: *The physiological equivalence of drug dosage forms*. Food and Drug Directorate. Queen's Printer for Canada, Ottawa.
- RITSCHER, W. R. (1972) *Drug Intell. Clin. Pharm.* 6, 246.
- ROSSUM, J. M. VAN (1971) Significance of pharmacokinetics for drug design and the planning of dosage regimens, in: *Drug Design*, Vol. 1, E. J. ARIËNS, ed. Academic Press, New York.
- ROSSUM, J. M. VAN en A. H. J. M. TOMEY (1970) *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 188, 200.
- ROWLAND, M. (1972) *J. Pharm. Sci.* 61, 70.
- SMITH, R. N. (1972) *Lancet* II, 528.
- STEINETZ, B. G., V. L. BEACH en A. MELI (1965) *Steroids* 6, 627.
- VREE, T. B. (1973) Academisch Proefschrift, Nijmegen. In press.
- WAGNER, J. G. (1961) *J. Pharm. Sci.* 50, 359; (1971) *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Ill., USA.

Januari 1973.

*Nieuwe structuur der ziektekostenverzekering (II)*¹

Plan Prof. Dr. A. C. Drogendijk: beperkte volksverzekering

MR. E. D. HARDERWIJK²

In een inleidend hoofdstuk zet de schrijver uiteen om welke redenen hij gekozen heeft voor een beperkte in plaats van voor een onbeperkte volksverzekering. Als model voor zijn plan heeft bestaan het Deense systeem, eveneens een beperkte volksverzekering, waarbij, dank zij een bepaald financieringssysteem, de lasten op uitermate billijke wijze over de verzekerden, dat is dus de gehele bevolking, verdeeld zijn.

PROCENTUELE GEZONDHEIDSPREMIE EN NOMINALE PREMIE

In hoofdstuk II worden aard en karakter der verzekering uiteengezet. De beperking van de volksverzekering is niet gezocht in de kring der verzekerden of in de omvang der verstrekkingen, maar in de premiebetaling, en wel door naast een gezondheidspremie ook een nominale premie te laten betalen en bovendien een eigen risico in te voeren.

DE UITVOERINGSORGANISATIE

Kent het huidige stelsel niet minder dan zes verschillende verzekeringssystemen en voorts vier soorten van verzekeringsinstellingen, in het plan-Drogendijk is er slechts één soort van verzekeringssysteem: de verplichte verzekering tegen ziektekosten, en één soort van verzekeringsinstelling: de ziekenfondsverzekering. In verband met een billijke kostenverdeling is de ziekenfondsverzekering echter gesplitst in twee onderafdelingen, de afdelingen A en B. Afdeling A omvat de verzekerden beneden een bepaalde inkomensgrens, door hem gesteld op f 25.000,—, en afdeling B omvat de verzekerden boven deze grens. Het verschil tussen beide afdelingen is niet gelegen in de omvang van het verstrekkingenpakket, noch in het percentageverschil van de te betalen procen-

tuele premie, maar in de hoogte van de nominale premie; in afdeling A betaalt men nl. een lagere nominale premie dan in afdeling B, waardoor de lasten billijker verdeeld worden.

Voorts stelt de auteur voor het aantal ziekenfondsen drastisch in te krimpen en in elk geval niet meer dan één ziekenfonds per werkgebied toe te laten.

DE VERSTREKKINGEN

In hoofdstuk IV wordt het verstrekkingenpakket behandeld, dat voor de beide onderafdelingen A en B volstrekt gelijk is. De beperkte volksverzekering kenmerkt zich in dit opzicht door een uniformiteit in dier voege, dat voor de gehele bevolking gelijke aanspraken en/of verstrekkingen gelden. De verzekering is derhalve afgestemd op de behoeften van de minst draagkrachtigen.

Op het belastingkantoor gaat men jaarlijks na, uit de aangifte van de inkomstenbelasting of uit de loonbelastingstaat, of de inschrijving in afdeling A of B al dan niet juist is geweest.

DE MEDEWERKERS

Voorgesteld wordt allen die hun medewerking verlenen aan de huidige medische verzorging, dat in de toekomst ook te laten doen. Bij deze medewerking zijn overeenkomsten tussen medewerkers – hetzij personen, hetzij instellingen – en ziekenfondsorganisaties onontbeerlijk. Zoals ook nu het geval is, zouden deze overeenkomsten gebonden dienen te zijn aan de goedkeuring van de Ziekenfondsraad, met een repressief toezicht van de overheid.

Wat de honorering der huisartsen aangaat zal een keuze moeten worden gemaakt tussen honorering per abonnement en honorering per verrichting. Het gemengd huisartsenhonorarium

¹ Zie voor deel I *Pharm. Weekblad* (1973) 108, 294.

² Secretaris Algemene Zaken KNMP.

(waaronder te verstaan dat ongeveer de helft van het ziekenfondsinkomen bestaat uit een abonnementshonorarium en de andere helft uit de opbrengst van het aantal verrichtingen) acht DROGENDIJK niet aanbevelenswaardig.

Wat de specialisten aangaat, is volgens DROGENDIJK – gezien de zo sterk uiteenlopende werkzaamheden – alleen een honoreringssysteem, althans wat de hoofdvorm betreft, per verrichting op zijn plaats.

DE FINANCIERING

Voor de financiering van de verplichte verzekering heeft schrijver zich vijf bronnen gedacht, t.w.:

1. een gezondheidspremie;
2. een nominale premie;
3. bijbetalingen;
4. een rijksbijdrage;
5. een bijdrage van de werkgevers.

Ad 1. De belangrijkste bron van inkomsten zal bestaan uit de heffing van een procentuele gezinspremie, in de literatuur doorgaans aangeduid als gezondheidspremie. De premieheffing en -incasso zullen door de Rijksbelastingdienst moeten geschieden. Daarbij zou als uitgangspunt te nemen zijn het premieplichtig inkomen, met een premiegrens zoals wij die kennen bij de AOW.

Ad 2. Als tweede belangrijke bron van inkomsten zou dan dienen de nominale premie, te heffen door de uitvoeringsorganen, in casu de ziekenfondsen. Ten opzichte van de gezondheidspremie heeft de nominale premie een aanvullend karakter.

Ad 3. De huidige bijbetalingen wil DROGENDIJK handhaven. Daarnaast zou hij een eigen risico willen invoeren, zij het alleen bij poliklinisch specialistische hulp en bij opname in een ziekenhuis, psychiatrische inrichting, sanatorium e.d. Als motieven hiervoor worden genoemd dat een eigen risico de verantwoordelijkheid van de verzekerde voor de financiële zijde van de ziekenfondsverzekering beklemtoont, misbruik van de privileges van het systeem tegengaat en voorts bijdraagt in de totale kosten, waardoor de premies worden gedrukt. Aangezien een eigen risico zwaarder drukt op de lagere dan op de hogere inkomens, dienen uitzonderings- of verzachtingsclausules te worden ingebouwd.

Schrijver ducht van het invoeren van een eigen risico, gezien de ervaringen hiermede in andere landen, geen gevaar voor de volksgezondheid.

Ook ontkent hij dat het effect van het invoeren van een eigen risico volledig teniet zou worden gedaan door de mogelijkheid van herverzekering tegen deze risico's.

Ad 4. Hierbij valt allereerst te denken aan een rechtstreekse bijdrage van het Rijk aan de ziekenfondsen in de vorm van een subsidie gelijk aan bijv. 10% van de totale kosten. (Een dergelijke subsidie is geen novum, omdat ook in het vigerende stelsel zowel de vrijwillige als de bejaardenverzekeringen een bijdrage uit 's Rijkskas ontvangen.)

In de tweede plaats stelt schrijver voor een rijksbijdrage aan alle ziekeninrichtingen in de vorm van een subsidie, gelijk aan bijv. f 10,— per verpleegdag. DROGENDIJK acht dit voorstel aantrekkelijk, omdat de ziekenverpleging de grootste post uitmaakt op het budget van de ziekenfondsverzekering (ca. 40% van de totale uitgaven).

Ad 5. De huidige werkgeversbijdrage dient gehandhaafd te blijven, hetgeen administratief-technisch zeer goed uitvoerbaar is. De premie zou dan rechtstreeks afgedragen dienen te worden aan de belastingadministratie, die deze op haar beurt overmaakt aan de Centrale Kas.

VOOR- EN NADELEN

In hoofdstuk VIII komen de voor- en nadelen van het nieuwe systeem aan de orde.

Als voordelen worden genoemd:

- één soort verzekeringssysteem en één soort verzekeringsinstelling;
- nominale premie laag en daardoor draaglijk;
- lasten billijk verdeeld (meer afgestemd op de draagkracht);
- uniformiteit in verstrekkingen;
- belangrijke vereenvoudiging in bestuur, beheer en toezicht;
- door vereenvoudiging van de structuur minder administratie, hetgeen de kosten verlaagt.

De nadelen zijn drie in getal:

- grotere inmenging van de Staat dan tot nog toe het geval is, hetgeen vertragend werkt;
- tendens naar een Nationale Gezondheids Dienst;
- optimale gebruikmaking van de diensten en middelen ten behoeve van de gezondheidszorg is niet voldoende gewaarborgd.

(wordt vervolgd)

Klinische chemie en apotheker in Nederland

INLEIDING

Behalve klinische *farmacie* in alle toonaarden hebben wij in de afgelopen maanden in dit blad ook enkele zijdelingse opmerkingen kunnen lezen die de klinische *chemie* betreffen: VAN HAGEN (1971), MAUSSEN (1972), VAN NUNEN (1972) en VAN DER VLIERK (1972) spreken er hun spijt over uit, dat Nederlandse openbare apothekers niet hebben deelgenomen aan een bevolkingsonderzoek naar het vóórkomen van diabetes. Deelneming zou niet alleen ten goede zijn gekomen aan de volksgezondheid, menen deze collegae, maar zou tevens in positieve zin hebben kunnen bijdragen tot het imago van de Nederlandse apotheker.

In het Memorandum over de studie in de Farmacie (KNMP 1971) wordt de openbare apotheker een bijdrage toegedacht bij het 'klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek voor huisartsen'. In dit zelfde stramien past de uitgave door het LNA, in samenwerking met GROEN (1971), van richtlijnen voor inventaris en methodieken voor eenvoudig klinisch-chemisch onderzoek in de openbare apotheek.

In het nu volgende willen wij trachten te beoordelen of onze vaderlandse farmacie met de zojuist aangeduide tendensen op de goede weg zit. Daartoe zullen wij de klinische chemie in het algemeen en in Nederland in het bijzonder, en de rol die de Nederlandse apothekers daarin spelen, kunnen of móeten spelen, de revue laten passeren.

PLAATS VAN DE KLINISCHE CHEMIE

Evenals de farmacie in de loop van vele eeuwen een eigen leven is gaan leiden naast haar moeder, de geneeskunde, heeft de klinische chemie zich als zelfstandig terrein van (toegepaste) wetenschap uit de geneeskunde losgemaakt. De stimulansen tot deze ontwikkeling zien wij eigenlijk, eveneens gedurende eeuwen, steeds uit twee richtingen komen: van geneeskundige en van chemische zijde. Na middeleeuwse 'piskijkers' rijst de geweldige medicus-chemicus Boerhaave op. Misschien moeten wij hem, die zijn eerste lessen in de chemie van apothekers ontving (LINDEBOOM 1973), wel als klinisch chemicus avant la lettre beschouwen.

In de 19e eeuw dragen vele chemici – en dat waren in die tijd hoofdzakelijk apothekers – tot de ontwikkeling van biochemie en kennis van lichaamsstoffen bij. Vooral sinds de laatste wereldoorlog zet deze ontwikkeling met zevenmijlslarzen door en voert, dank zij de stormachtige bloei op chemisch, biochemisch, analytisch en instrumenteel gebied, rechtstreeks tot de gemechaniseerde en gecomputeriseerde klinisch-chemische laboratoria van vandaag.

Klinische chemie is zelf in feite onderdeel van een ruimer werkterrein: dat van de klinische diagnostiek, in het Engels, en beter weergevend wat bedoeld wordt: *laboratory diagnosis*; binnen de klinische chemie onderscheidt men nog de chemische pathologie of pathologische chemie naast de fysiologische.

In de loop der jaren hebben zich ook andere deelgebieden van de klinische diagnostiek zelfstandig als medische specialisaties opgesteld: microbiologie (bacteriologie, virologie, mycologie, parasitologie); pathologische anatomie; hematologie; serologie en immunologie, en andere. Hematologie ressorteert in vele Nederlandse laboratoria onder de klinisch chemicus en niet onder een aparte arts-hematoloog.

Hetgeen wij klinische chemie noemen wordt in andere landen dikwijls van een meer of minder facettenomvattend ander etiket voorzien: in Frankrijk en Zuid-Europa spreekt men van 'biologie', 'biologie médicale', 'biologie clinique' of 'biochimie médicale'; in Engeland en de Verenigde Staten van 'clinical pathology' en 'chemical pathology'. Niet elke vlag dekt echter de lading (Editorial 1971): omvatte de term clinical pathology aanvankelijk pathologische chemie, diverse andere laboratoriumvakken, alsmede pathologische anatomie, tegenwoordig acht men dit laatste terrein niet meer in de definitie begrepen.

BEOEFENAREN VAN DE KLINISCHE CHEMIE

Werd het *chemisch* onderzoek van lichaamsstoffen vóór de jaren veertig grotendeels verricht door medici (internisten, 'laboratoriumartsen'), apothekers en een hoogst enkele 'pur sang'-chemicus, sinds het einde van de oorlog neemt het percentage van deze laatsten zeer sterk toe. Dit ligt in de lijn der verwachtingen, immers het terrein van

de klinische chemie werd onlangs door SANZ en LOUS (1971) als volgt gedefinieerd: 'Clinical chemistry encompasses the study of the chemical aspects of human life in health and illness and the application of chemical laboratory methods to diagnosis, control of treatment and prevention of disease'.

De Ned. Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC) – in 1947 opgericht en daarmee de oudste klinisch-chemische vereniging ter wereld – ziet voor de klinisch chemicus een tweeledige taak weggelegd:

- het *produceren* van biochemisch-analytisch verantwoorde gegevens uit patiëntenmateriaal;
- het fungeren als partner in het medische team bij de *interpretatie* van de verstrekte gegevens ten behoeve van diagnostiek, therapie enz.

In deze taakopvatting houdt het werk dus niet op met het verstrekken van het analytische resultaat, maar dient de uitslag geïnterpreteerd en geïntegreerd te worden in het complex van medisch denken en handelen, evenals geschiedt met o.m. de resultaten van *fysische* diagnostiek: auscultatie, percussie, bloeddrukmeting enz.

Het aldus gedefinieerde werkterrein kan velerlei inbreng goed gebruiken, gezien de brugfunctie van de klinische chemie tussen exacte analytische chemie en klinische inpassing. Het is dan ook niet te verwonderen dat het vak beoefend wordt door adepten, in oorsprong afkomstig uit diverse disciplines, namelijk (bio)chemici, apothekers, medici en zelfs een enkele bioloog en fysicus.

Landelijk bestaan er grote verschillen. Van de ca. 200 in ons land werkzame, in het Register ingeschreven, klinisch chemici studeerde verreweg het merendeel met hoofdvak (bio)chemie af, een unieke situatie in Europa. Van de 50 apothekers die het vak praktisch full-time beoefenen, zijn 35 in het Register ingeschreven en 20 zijn, meestal in kleinere en middelgrote ziekenhuizen, gelijktijdig ziekenhuisapotheker.

In diverse landen, bijv. de Scandinavische, zien wij een bewust streven om althans de *leiding* van klinisch-chemische laboratoria slechts aan chemisch bijgeschoolde *artsen* toe te vertrouwen (Danish Society for Clinical Chemistry 1972; JOSEPHSON 1972). In Zuid-Europa en Frankrijk worden de laboratoria geleid door artsen of apothekers. Terwijl Engeland vrijwel geen enkele apotheker-klinisch chemicus telt, heeft Frankrijk

alléén ruim 4500 farmaciers-biologistes (FRANCKE 1972). Van dezen oefenen ruim 2000 de dubbele functie uit van openbare apotheker en klinisch chemicus. Men tobt in dat land met een zinloze professionele rivaliteit tussen arts en apotheker. Helaas kunnen wij ons niet aan de indruk onttrekken dat hier de individuele economische belangen sterk prevaleren boven de algemene. De jongste afdeling van de FIP, de sectie Klinische Analyse (Section des Pharmaciens biologistes), voorzitter en motor Prof. DEFALQUE uit Leuven, blijkt dan ook vooralsnog inderdaad een Frans-Belgische aangelegenheid te zijn (DEYS 1972).

Het zal wel duidelijk zijn, dat men ook op het terrein van de opleidingseisen, te stellen aan klinisch chemici, binnen de EEG niet gemakkelijk tot overeenstemming zal komen. Men tendeeft thans naar een *vier- tot vijfjarige specialisatie* in klinische chemie, na het behalen van een doctoraalexamen in de medicijnen, chemie of farmacie. In deze 4 tot 5 jaren moeten dan de respectieve 'ontbrekende' vakken worden bij- en de gehele laboratoriumpraktijk worden aangeleerd.

Dat de klinische chemie intussen flink uit de kluiten is gewassen moge o.m. blijken uit het feit dat er in ons land 3 ordinariaten en diverse lectoraten in de klinische chemie bekleed worden; dat er een met overheidstoezicht omklede registratieprocedure functioneert; dat het aantal zuiver klinisch-chemische wetenschappelijke artikelen in de wereldliteratuur in de duizenden per jaar loopt; dat aan het in juni 1972, zoals elke drie jaar, in Kopenhagen gehouden 8e internationale congres door bijna 2000 klinisch chemici werd deelgenomen. Een goed overzicht over het gehele gebied treft men aan in het *Chemisch Weekblad* (1971).

Kortom, de klinische chemie is een vakgebied geworden dat de volledige wetenschappelijke en leidinggevende inzet van de klinisch chemicus eist, gepaard gaat met intensieve literatuurstudie en praktisch ontwikkelingswerk, voortdurende aandacht vergt voor het 'kwaliteits'-aspect van de verstrekte gegevens en nauwe samenwerking met de artsen primair stelt.

De apotheker, die zich ertoe aangetrokken voelt, draagt er met zijn *huidige* doctoraal farmacie een zeer waardevolle bagage voor aan. Dit berust vooral op zijn uitgebreide scholing in de analytische chemie, zowel theoretisch als in prak-

tische handvaardigheid, en op een aanvaardbare basiskennis in biologische vakken. Hij dient echter thans desniettemin te rekenen op tenminste drie tot vijf jaar grondige postdoctorale studie en praktische training in een adequaat ziekenhuislaboratorium, alvorens hij in staat en bevoegd geacht zal worden om een laboratorium zelfstandig te leiden.

KLINISCHE CHEMIE IN DE OPENBARE APOTHEEK?

Na deze schets zal het niet moeilijk vallen onze bevreesding te begrijpen bij kennisneming van de in de inleiding gesignaleerde opvattingen. Daaruit zou immers gemakkelijk geconcludeerd kunnen worden, dat men zich slechts enkele chemicaliën, bescheiden apparatuur en een voorschriftenboek behoeft aan te schaffen om 'klinische chemie' te gaan bedrijven. De openbare apotheker, die deze aansporingen au sérieux neemt, begeeft zich op glad ijs. Afgezien nog van het risico voor de patiënt, is er een grote kans, dat hij door ondeskundigheid, en onervarenheid door de obligaats-geringe routine, aan dat zo gewichtige imago van 'de' Nederlandse apotheker ernstige schade berokkent. Om dezelfde redenen zullen de onderzoeken veelal op oneconomische wijze verricht worden, waarbij de vraag rijst welke instantie bereid zal worden gevonden om de kosten ervan te vergoeden en op welke grondslag zulks zal moeten geschieden.

Zelfs bij toepassing van de zogenaamd eenvoudige 'teststrookjes'-chemie zijn de voetangels en klemmen vele.

Waarom zou de huisarts trouwens niet nog een beetje méér 'geholpen' kunnen worden: instelling van de talloze patiënten met anticoagulantia ligt voor de hand; het verrichten van bacteriële resistentiebepalingen met 'eenvoudige' gevoeligheidschijfjes is een volgende suggestie (LEBEK 1972).

Zelfs in Frankrijk, waar de combinatie officina-klinisch-chemisch lab. nog een veel gezien verschijnsel is, tendert zowel de praktijk als de wetgever thans duidelijk naar volledige loskoppeling van officina en laboratorium, met wat uitzonderingen ten plattelande. Gecombineerde functie zal daar in de toekomst onmogelijk zijn (FRANCKE 1972).

Aan de vraag hoe en onder welke wettelijke bepalingen de apotheker zijn monsters zal ver-

krijgen, d.w.z. bloedafnemingen zal verrichten, gaan wij dan nog maar voorbij. Tot nadenken moge stemmen, dat artsen en apothekers in Frankrijk gedurende de laatste 25 jaar over deze juridische bagatel aan het touwtrekken zijn.

Geen medicus in Nederland zal het anno 1973 in zijn hoofd halen de klok van de geschiedenis terug te zetten en zichzelf in staat achten op werkelijk verantwoorde wijze farmacie te beoefenen. Behalve in de vorm van de noodoplossing 'apotheekhoudend arts' verklaart de wetgever hem dan ook onbevoegd.

De openbare apotheker, die vandaag van mening is alleen al op grond van zijn apothekersdiploma *op adequate wijze* klinische chemie te kunnen bedrijven, is evenzeer als een anachronisme te beschouwen. Noodsituaties op dit terrein doen zich in ons land, met een dicht net van dag en nacht goed bemande klinisch-chemische laboratoria niet voor. Zich onder de aegis van de EEG door met name Franse interprofessionele wanverhoudingen op sleeptouw te laten nemen en archaïsche toestanden daarvandaan in ons land te willen importeren, is naïef en verwerpelijk: juist onze hoge beroepsopvatting, in dienst van de volksgezondheid, dient zich te verzetten tegen een devaluatie van klinisch-chemisch onderzoek zoals gesuggereerd.

De KNMP heeft indertijd dan ook terecht besloten om deelneming aan een bevolkingsonderzoek naar diabetes door de openbare apotheker van de hand te wijzen. Perspectieven bieden wellicht in de nabije toekomst de gezondheidscentra, wanneer daarin ook de apotheker in een hecht samenwerkingsverband met artsen kan functioneren. Mits goed geoutilleerd en mits grondig op het terrein van de klinische chemie bijgeschoold, zal de 'centrum-apotheker' dan wellicht, op bescheiden schaal, een welkome bijdrage tot de dagelijkse praktijk van het eerste echelon kunnen leveren.

WAAR DE GRENZEN VERVAGEN: RAAKVLAKEN TUSSEN ZIEKENHUISFARMACIE EN KLINISCHE CHEMIE

Toxicologisch onderzoek, bloedspiegelbepalingen van geneesmiddelen en farmacokinetisch onderzoek in ruimere zin worden in ons land op grond van de gegroeide historische verhoudingen en zijn gedegen opleiding door de (ziekenhuis)apotheker

verricht. In vele andere landen vallen deze bepalingen geheel binnen het werkterrein van de klinisch chemicus.

Wanneer onze Amerikaanse collegae dan ook hun opvattingen over klinische *farmacie* etaleren, speelt daarin het bepalen van bloedspiegels door de klinisch farmaceut slechts een zeer ondergeschikte rol (Report 1972). In een commentaar op de serie klinisch-farmaceutische artikelen van VAN DER VLIERK uit zich ook JONKERS (1972) over dit aspect terughoudend.

Wil men terreinen gaan afbakenen, dan zou men met HUIZINGA (mededeling) de bepaling van 'normale', fysiologische lichaamsstoffen kunnen reserveren voor de klinisch chemicus en die van lichaamsvreemde stoffen, i.e. geneesmiddelen en vergiften, voor de (ziekenhuis)apotheker. Het is echter de vraag of het zinvol is zulke grenzen te trekken: de natuurlijke ontwikkeling van het grensgebied wordt er dikwijls door afgeremd; bovendien is de overgang tussen beide gebieden soms zeer vloeiend, men denke aan vitaminen, hormonen. In de praktijk blijkt de samenwerking tussen ziekenhuisapotheker en klinisch chemicus zelden problemen op te leveren.

Wat doet het er trouwens toe wáár die gaschromatograaf of IR-spectrofotometer staat en wie hem bedient: apotheker, klinisch chemicus, of, meest waarschijnlijk, één van hun analisten. Van belang is veeleer wie in de gegeven situatie de meest bekwame c.q. bevoegde persoon is, om de verantwoordelijkheid voor de *interpretatie* te dragen. Door zijn *vooralsnog* degelijke farmaceutisch-chemische opleiding blijkt dat in ons land meestal de ziekenhuisapotheker te zijn. Hij mag tevens beter in staat worden geacht eventuele fysiologische of chemische beïnvloeding van laboratoriumresultaten door geneesmiddelen te beoordelen.

Alleen al op grond van de benodigde outillage lijken ook de genoemde werkterreinen bepaald niet voor de openbare apotheker typus 1973 weggelegd; mogelijkserwijs wel voor de reeds genoemde 'centrum-apotheker' van de toekomst.

Een ander raakvlak, nog meer multidisciplinair van karakter, is dat van de nucleaire geneeskunde. Naar het zich thans laat aanzien zullen arts, apotheker, klinisch chemicus en fysicus hier in nauw teamverband onderling de deeltaken moeten zien te verdelen.

CONCLUSIES

1. De opleiding tot klinisch chemicus vereist een grondige postdoctorale studie. Binnen de EEG dient deze te kunnen aansluiten bij de doctoraalexamens medicijnen, chemie en farmacie. Het is niet in het algemeen belang, als een van deze disciplines de uitsluitende bevoegdheid tot het leiden van klinisch-chemische laboratoria voor zich zou 'opeisen'. Dit ruime standpunt dient bij de Europese organen met kracht te worden verdedigd.
2. Wat betreft recente suggesties ten aanzien van het studieprogramma farmacie wijst VOGELENZANG (1973) er terecht op, dat het gevaar van 'denatureren van de studie in de farmacie tot een verward geheel van oppervlakkigheden' momenteel niet denkbeeldig is. Om aan de primaire taak van de apotheker: het kunnen instaan voor de deugdelijkheid van de geneesmiddelen die de patiënt ontvangt, te kunnen blijven voldoen, menen wij met INDEMANS (1973), dat farmaceutische chemie en farmaceutische *analyse*, theorie met grondige praktijk, de hoofdpeilers van de studie dienen te blijven. Op die basis (KNMP 1971, 1973) vertegenwoordigt het doctoraalexamen farmacie tevens een optimaal *startpunt* voor de drie- à vijfjarige opleiding tot 'bevoegd' klinisch chemicus.
3. Ook al zou de analytische vaardigheid meer op bepalingen van *pharmaca* in biologisch materiaal gericht gaan worden, zoals de Commissie Toekomst Farmacie voorstelt (KNMP 1972), dan vereist dat toch nog de volledige analytische basisscholing, vermeerderd met een stuk biologisch inzicht, dat een postdoctorale klinisch-chemische studie slechts ten goede kan komen.
4. In het algemeen belang dient klinische chemie in ons land momenteel niet in de openbare apotheek te worden bedreven. Het tot stand komen van gezondheidscentra vereist heroriëntering.

LITERATUUR

- Chem. Weekblad (1971) 67, nr. 52/53, 'Klinische Chemie'-nummer.
- Danish Society for Clinical Chemistry (1972) The position of clinical chemistry in the Danish hospital System, 8th Intern. Congress on Clinical Chemistry, Juni.
- DEYS, H. P. (1972) *Pharm. Weekblad* 107, M658.

Editorial (1971) Salute to the clinical Pathologists, *J. Am. Med. Assoc.* 218, 587.

FRANCKE, G. (1972) The Pharmacist and biological analysis in France. Lezing voor de Pharm. Society of Great-Britain, Londen 17 okt.

GROEN, A. (1971) *Pharm. Weekblad* 106, M220.

HAGEN, J. J. M. VAN (1971) *Pharm. Weekblad* 106, M519.

HUIZINGA, T., mondelinge mededeling.

INDEMANS, A. W. M. (1973) *Pharm. Weekblad* 108, 123.

JONKERS, J. R. (1972) *Pharm. Weekblad* 107, M237, sub. 6.3.

JOSEPHSON, B. (1972) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29, 243.

KNMP (1971) Memorandum over de studie in de Farmacie, 's-Gravenhage, december; (1972) Toekomst van de Farmacie, discussiestuk Commissie Toekomst Farmacie, september; (1973) Samenvatting standpunt i.v.m. Herstructurering Wetenschappelijk Onderwijs, *Pharm. Weekblad* 108, 21.

LEBEK, G. (1972) *Literatuurdienst Roche XL*, 53.

LINDEBOOM, G. A. (1973) *Pharm. Weekblad* 108, 153.

MAUSSEN, M. J. (1972) *Pharm. Weekblad* 107, M321.

NUNEN, J. W. VAN (1972) Verslag van de 117e Alg. Verg. van de KNMP, 11 oktober, blz. 15 (Commissie Collectieve Voorlichting).

Report of task force on the pharmacist's clinical role (1972) *Pharm. Weekblad* 107, M459.

SANZ, M. C. en P. LOUS (1971) *Newsletter No. 6*, Intern. Fed. Clin. Chem.

VLERK, M. VAN DER (1972) *Pharm. Weekblad* 170, M139, M218.

VOGELENZANG, E. H. (1973) *Pharm. Weekblad* 108, 47.

Maart 1973.

PH. JACOBS,
apotheker en klinisch chemicus,
Ziekenhuis Eudokia, Rotterdam.

MEDEDELINGEN VAN HET HOOFDBESTUUR

Korte samenvatting van de vergadering van 28 februari 1973

1. Naar aanleiding van een verzoek van de ANPSV om 250 exemplaren van het rapport 'Toekomst Farmacie' te mogen ontvangen, besluit het Hoofdbestuur aan de ANPSV voor te stellen een vierde regionale bijeenkomst te houden, speciaal voor de farmaceutische studenten, op 24 mei 1973 te Utrecht. Alvorens dit aan de ANPSV voor te stellen zal aan de voorzitter van het forum en aan de voorzitter en leden van de Commissie Toekomst Farmacie worden gevraagd, of zij met dit voorstel kunnen instemmen.

2. Het Hoofdbestuur heeft een uitvoerige bespreking met een vertegenwoordiging van de Groep van Ziekenhuisapothekers betreffende een voorgestelde wijziging in het registratiereglement. Het is de Groep van Ziekenhuisapothekers gebleken, dat de in het reglement genoemde B-opleiding onder sponsorship van een ziekenhuisapotheker in de omgeving niet voldoet. Men wil daarom deze mogelijkheid beëindigen. Nadat van de zijde van de Groep van Ziekenhuisapothekers de nadelen verbonden aan de B-opleiding 'op afstand' zijn uiteengezet en is medegedeeld dat er 14 A-opleidingen zijn en 7 'gewone' B-opleidingen, zodat er voldoende opleidingsmogelijkheden zijn, gaat het Hoofdbestuur met de voorgestelde wijzi-

ging van het registratiereglement akkoord. De B-opleiding in ziekenhuizen, waar men de opleiding krijgt van de ziekenhuisapotheker, blijft bestaan. Overwogen wordt aan de Nationale Ziekenhuisraad en aan het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne voor te stellen, dat een waarner namens deze instanties de vergaderingen van de registratiecommissie bijwoont. Indien men hiertoe besluit zal er een brief aan deze instanties uitgaan namens het Hoofdbestuur en de Groep van Ziekenhuisapothekers.

3. Het Hoofdbestuur besluit te voldoen aan het verzoek van de heer Dr. C. A. TEIJGELER de advertenties betreffende de vacatures voor inspecteurs van de volksgezondheid in algemene dienst, die o.a. in het *Pharmaceutisch Weekblad* zullen verschijnen, onder de aandacht van de leden te brengen.

4. De collegae Dr. E. H. COHEN en Drs. J. P. R. VISSCHER hebben zich bereid verklaard zitting te nemen in resp. de Werkgroep Toekomstige Opleiding en de Werkgroep Farmacie, Vrij Beroep van de Groep van Apothekers van de EEG. De Commissie voor Collectieve Voorlichting heeft voorgesteld het lidmaatschap van de Werkgroep Public Relations van de Groep van Apothekers van de EEG te verbinden aan het voorzitterschap van genoemde Commissie, waarmee het Hoofdbestuur gaarne akkoord gaat.

5. Het Hoofdbestuur bespreekt een voorstel van de Commissie voor Collectieve Voorlichting om ten aanzien van de regionale bijeenkomsten een andere vergadertechniek toe te passen. Het voorstel is om 's morgens in tevoren geselecteerde groepjes te vergaderen en dat één collega namens een groepje 's middags als woordvoerder optreedt. Het Hoofdbestuur is van mening, dat daardoor de vrije discussie 's middags kan worden beïnvloed. Bovendien is de ruimte in de besproken gelegenheden hiervoor te klein, zodat dit technisch ook niet mogelijk is.

6. Het Hoofdbestuur gaat gaarne akkoord met het voorstel van de Commissie voor Collectieve Voorlichting om een eenvoudige folder samen te stellen ter uitreiking aan lokale genodigden, organisaties en inwoners bij de opening/vestiging van de eerste apotheek ter plaatse.

7. Het Hoofdbestuur heeft een brief ontvangen van collega Drs. J. P. DE KEUNING, waarin deze mededeelt, dat hij zich niet herkiesbaar stelt als lid van de Commissie voor de Tarieven. Hiervan zal mededeling worden gedaan in de vergadering van het Vertegenwoordigend College op 8 maart a.s., waaraan het verzoek zal worden verbonden suggesties voor vervulling van de vacature te doen.

8. Het Hoofdbestuur bespreekt een brief van een patiënt betreffende de prijsvorming van geneesmiddelen. Daar in deze brief verschillende onderwerpen worden aangesneden, wordt besloten de briefschrijver voor een gesprek uit te nodigen.

9. Besproken wordt een brief van de Documentatiecommissie voor Praktische Farmacie betreffende het bereiden en afleveren van FNA-preparaten, waarop in een of andere vorm controle zou moeten worden uitgeoefend. Het Hoofdbestuur besluit de betrokken commissie te vragen suggesties te doen.

10. Het Hoofdbestuur behandelt een brief van collega Drs. C. B. J. VAN HAARLEM over de folder 'Geneesmiddelen, wat doet u er mee?'. Tevens is ingekomen een afschrift van een brief van collega Drs. M. A. VAN DER SLUIJS aan collega VAN HAARLEM naar aanleiding van de publiciteit die laatst-

genoemde heeft gekregen. Het Hoofdbestuur kan de brief van collega VAN DER SLUIJS geheel onderschrijven. De beide brieven zullen, na toestemming van de schrijvers in het *Pharm. Weekblad* worden gepubliceerd.

11. Het Hoofdbestuur heeft een brief ontvangen van de Ziekenfondsraad met de mededeling, dat de Commissie Overeenkomsten van de Ziekenfondsraad het contract over de honorering apothekers, dat wij voor 1973 met de ziekenfondsorganisaties hebben gesloten, heeft aangehouden tot de vergadering van deze Commissie op 9 maart a.s., waarbij de KNMP wordt uitgenodigd een paar vertegenwoordigers aanwezig te doen zijn.

12. Van het verzoek van de Documentatiecommissie voor Praktische Farmacie omtrent het nog steeds plaatselijk bestaan van eigen formularia zal in de vergadering van het Vertegenwoordigend College mededeling worden gedaan met het verzoek een exemplaar van deze formularia aan de KNMP te zenden.

13. Om gezondheidsredenen heeft collega mevrouw Drs. A. J. M. P. VISSER-EDEL haar functie als lid van de Contactcommissie Ziekenhuisfarmacie ter beschikking moeten stellen. Collega Dr. F. W. H. M. MERKUS is bereid haar plaats in te nemen.

14. Op verzoek van de Commissie voor de Tarieven zal nogmaals een dringend beroep worden gedaan op de Bond van Groothandelaren bepaalde grondstoffen en geneesmiddelen ter beschikking van de apothekers te stellen.

15. Van de Raad van Beheer der NV VNA is een brief ontvangen met betrekking tot de toekomstige activiteiten van de NV. Het Hoofdbestuur besluit de Raad van Beheer te vragen samen met de Commissie voor Maatschappelijke Belangen en de Pandencommissie te overleggen om tot uitgewerkte plannen te komen.

16. Mede in verband met het aanhouden van het contract over de honorering voor 1973 met de ziekenfondsorganisaties door de Commissie Overeenkomsten, worden de ziekenfondsangelegenheden besproken in aanwezigheid van collega Drs. J. I. COHEN.

17. Collega Drs. J. I. COHEN deelt mede, dat het bestuur van de Stichting Pensioenfonds Apothekers uit 5 collegae bestaat en dat men graag een paar collegae als adviseurs wil aantrekken, zodat als er een bestuurslid uittreedt, er een opvolger voor hem is. Dit is in dit gespecialiseerde werkterrein wel wenselijk. Het Hoofdbestuur kan dit alleen maar toejuichen.

18. Met de collegae Drs. H. BERENDS, Prof. Dr. T. HUIZINGA en Drs. G. A. W. J. O. E. PARIS vindt een uitgebreide discussie plaats over de 'patiënten-voorlichting' in verband met de bespreking die het Hoofdbestuur daarna heeft o.a. over dit onderwerp met de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

BERICHTEN

Regionale bijeenkomsten 1973

'De kristallen bol'?

In de toekomst kijken, proberen vast te stellen hoe een samenleving zich in de komende decennia zal gaan ontwikkelen, is steeds een hachelijke, uitermate moeilijke opgave geweest. De geschiedenis van de mensheid zou er bepaald heel anders hebben uitgezien, wanneer vorige generaties hadden kunnen voorzien met welke schokken en in welke richting bepaalde gebeurtenissen zich zouden aandienen.

Hoe moeilijk het afwegen van herkenbare factoren die een ontwikkeling inleiden en bepalen ook moge zijn, vaststaat dat de invloeden die om heroriëntering vragen, in ons tijdsbestek, in de tweede helft van de twintigste eeuw, in een sterk versneld tempo op ons afkomen. Dit geldt voor onze gehele samenleving, maar evenzeer voor de onderdelen daarvan; evenzeer voor wat er zich afspeelt op het deelgebiedje dat wij op dit moment de naam 'farmacie' geven.

Schaalvergroting, heroriëntering over de taak van de apotheker, samenbrengen van bestaande eenheden in groter, nationaal verband, vrije vestiging of concessiestelsel, vrij beroep of functioneren als werknemer in een staatsbedrijf, het zijn alle begrippen waarover vandaag in de meeste landen gedacht en gesproken wordt, maar het zijn ook problemen waarover in het begin van deze eeuw gesproken en gerapporteerd werd.

Als de regionale bijeenkomsten 1973 van start gaan, zal hoogstwaarschijnlijk het rapport dat de Trustcommissie in 1919-1920 aan het toenmalige

Hoofdbestuur uitbracht, geheel of gedeeltelijk in het *Pharm. Weekblad* zijn overgenomen. Het zal de moeite waard zijn ook dit rapport aandachtig te lezen, al was het alleen maar omdat er uit blijkt, hoe moeilijk het ook toen was om conclusies te trekken uit de op dat moment bestaande gegevens en inzichten.

In de maand mei van dit jaar zal op een aantal regionale bijeenkomsten het rapport 'Toekomst van de farmacie' worden besproken, dat door een daartoe door het Hoofdbestuur benoemde commissie onder voorzitterschap van Prof. Dr. K. W. GERRITSMA onlangs werd uitgebracht.

Het is van groot belang dat vele leden van onze KNMP deze bijeenkomsten bijwonen. Niet alleen om te kunnen ontdekken of de in dit rapport gesignaleerde stromingen en processen door velen worden gewogen zoals de rapporteurs dit gedaan hebben, maar zeker ook om te kunnen aftasten of een eensluidende opvatting bestaat over enkele principiële uitgangspunten, die de vorm en de inhoud van het apothekersberoep in de toekomst zullen moeten bepalen.

Meldt u daarom spoedig aan als deelnemer aan deze bijeenkomsten, die zullen worden geleid door een forum dat zal bestaan uit de leden van de commissie die gerapporteerd heeft, en dat zal worden voorgezeten door Prof. Dr. J. KOK. Tot velen zou ik willen zeggen 'tot ziens in mei'.

2 maart 1973.

J. H. M. WINTERS,
voorzitter Hoofdbestuur



Groep Nederlandse Industrie-Apothekers

TECHNOLOGISCHE DAG NIA

De groep Nederlandse Industrie-Apothekers organiseert de jaarlijkse Technologische Dag ditmaal op donderdag 26 april a.s. De bijeenkomst zal worden gehouden in de grote collegezaal van het Farmaceutisch Laboratorium te Leiden. De aanvang is bepaald op 10.00 uur.

Het programma vermeldt de volgende sprekers en onderwerpen:

O. WØRTS (Novo Terapeutisk Lab. A/s., Kopenhagen): Granulation by Fluidization;

Dr. G. GERGELY (Wenen): Topogranulation: ein neues Konzept in die Pharmazeutische Technologie;

Ir. E. H. HOUWINK (Philips-Duphar BV, Weesp): Technologische aspecten bij de produktie van Influenza Vaccin;

Dr. B. M. COLOMBO (Richardson-Merrell, Napels): Quality Control in Aerosol production.

Zoals steeds zijn geïnteresseerde collega's, niet-leden van de NIA, eveneens hartelijk welkom op deze dag. In verband met de beschikbare plaatsruimte, lunchvoorziening etc., wordt hun evenwel verzocht hun komst aan te kondigen aan de secretaris, Dr. R. OKKEN, Asterkade 22, Heemstede. Telefoon: kantoor (020) 929857, privé (023) 285899.

BESTUURSSAMENSTELLING GROEP NIA

Wegens recente mutaties was het noodzakelijk tussentijds de bestuurssamenstelling van de groep Nederlandse Industrie-Apothekers te wijzigen. Behoudens goedkeuring van de algemene ledenvergadering welke begin juni a.s. zal worden gehouden, is het bestuur vanaf 1 april als volgt samengesteld: Drs. A. M. DALMEIJER, voorzitter; Dr. R. OKKEN, secretaris; Drs. H. J. J. VERGOUWEN, penningmeester; Drs. W. V.D. KAMP; Drs. H. V.D. MEER. Het secretariaat is gevestigd: Asterkade 22 te Heemstede.



Microsymposium 'Begeleiding van het geneesmiddel'

De voordrachten zullen op zaterdag 28 april 1973 tijdens de 14e Federatieve Vergadering van de

Federatie van Medisch-Biologische Verenigingen, te Groningen, onder auspiciën van de Groep van Ziekenhuisapothekers, worden gehouden in het Academiegebouw, Broerstraat 5 te Groningen. Voorzitters: T. HUIZINGA en W. A. MOEYS.

9.00 Drs. N. F. MULLER, Nijmegen, e.a.: Klinische Farmacokinetiek van digoxine bij een aantal poliklinisch gecontroleerde patiënten.

9.20 Drs. J. J. M. H. RUTTEN, Utrecht: Sorbitoluitscheiding in urine na intraveneuze toediening.

9.40 Dr. E. VAN DER KLEIJN, Nijmegen, e.a.: Klinische Farmacokinetiek van anti-epileptica.

10.00 Drs. A. M. SOETERBOEK, Eindhoven, e.a.: De bepaling van glyceryltrinitraat in tabletten.

10.20 Drs. A. C. VAN LOENEN, Utrecht: Begeleiding van de therapie met anti-epileptica.

11.00 Drs. J. W. MEILINK, Rotterdam: Een fluorimetrische gehaltesbepaling van carbamazepine in serum.

11.20 Dr. P. H. VREE, Utrecht: Het klinisch belang van kwaliteitszorg van radiopharmaca.

11.40 Drs. H. J. KNOP, Maastricht, e.a.: Farmacokinetiek en metabolisme van clonazepam bij de mens en het proefdier.

12.00 Drs. TH. VOS, Haarlem: Apparatuur voor de bereiding van steriele natriumchlorideoplossing 0,9% voor blaasspoeling.

12.20 Dr. H. DASBERG, Groningen, e.a.: De relatie tussen de dosering, bloedspiegels en therapeutisch effect van diazepam bij patiënten met klinische angst.

Men dient zich op te geven als deelnemer aan het microsymposium door storting van f 15,— (+ eventueel f 5,— voor deelneming aan de lunch) op postrekeningnummer 1692000 van de Stichting Federatie van Medisch-Biologische Verenigingen in Nederland te Nijmegen.



Sectie Farmacochemie KNCV

De Sectie Farmacochemie van de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging houdt in samenwerking met de FUNGO-werkgemeenschap 'Metabolisme van Farmaca en Vergiften' een

symposium tijdens de Federatieve Vergadering van medisch-biologische verenigingen te Groningen. Bovendien wordt in het kader van genoemde federatieve vergadering in sectie 3 een aantal lezingen gehouden over kinetiek en metabolisme van pharmaca. De programma's van beide manifestaties, die op donderdag 26 april 1973 worden gehouden, volgen hieronder.

MICROSYMPOSIUM OVER 'SPECIESVERSCHILLEN TEN AANZIEN VAN KINETIEK EN METABOLISME VAN PHARMACA'

Tijd: donderdag, 26 april a.s.; aanvang 14.00 uur (sectie 6).

Plaats: Academiegebouw, Broerstraat, Groningen (vlakbij de Grote Markt).

Voorzitters: Prof. Dr. E. J. ARIËNS, Nijmegen en Prof. Dr. W. LAMMERS, Groningen.

- 14.00 Opening door Prof. Dr. J. S. FABER, vice-voorzitter van de Sectie Farmacochemie KNCV.
- 14.02 Prof. Dr. E. J. ARIËNS, Farmacologisch Laboratorium, Nijmegen: Speciesverschillen ten aanzien van het metabolisme van pharmaca.
- 14.35 Prof. Dr. F. J. OPPENOORTH, Laboratorium voor Insecticidenonderzoek, Wageningen: Inter- en intraspeciesverschillen in metabolisme van insecticiden.
- 15.00 Drs. J. J. T. W. A. STRIK en Dr. J. G. WIT, Instituut voor Veterinaire Farmacologie en Toxicologie, Utrecht: Speciesverschillen in de biologische effecten van polyhalogeenaromaten.
- 15.20 Drs. P. L. M. JANSEN, Farmacologisch Laboratorium, Nijmegen: De glucuronideringsenzymen van rat, hond en kat.
- 15.40 thee.
- 16.00 Dr. J. NOORDHOEK, Dr. J. KOUDSTAAL en Dr. M. J. HARDONK, Farmacologisch Laboratorium, Rotterdam en Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, Groningen: Biochemische en histochemische parameters voor NADPH afhankelijke microsomale hydroxyleringen in de lever. I. de muis.
- 16.20 Dr. J. KOUDSTAAL, Dr. J. NOORDHOEK en Dr. M. J. HARDONK, Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, Groningen en Farmacologisch Laboratorium, Rotterdam: Biochemische en histochemische parameters

voor NADPH afhankelijke microsomale hydroxyleringen in de lever. Deel II, de rat.

16.40 Drs. D. D. BREIMER, Farmacologisch Laboratorium, Nijmegen: Kinetiek en metabolisme van (+), (—) en (±) hexobarbital bij de rat en de mens.

17.00 Dr. K. WIEDHAUP, NV Organon, Oss: Vergelijkend metabolisme onderzoek van Org GB 94, een nieuw tetracyclisch debenzazepine-derivaat met antidepressieve eigenschappen.

17.20 Dr. E. VAN DER KLEIJN, Laboratorium voor Klinische Farmacie, Nijmegen: Farmacokinetiek van ataractica en anti-epileptica bij de mens en laboratoriumdieren.

KINETIEK EN METABOLISME VAN PHARMACA, SECTIE 3

- 10.00 BORMANS, VAN GINNEKEN, VAN ROSSUM, Nijmegen: Distributie en metabolisme van morfine, codeïne en heroïne bij de muis.
 - 10.20 FLEUREN, VAN GINNEKEN, VAN ROSSUM, Nijmegen: Farmacokinetiek van ibuprofen (Brufen) bij de mens.
 - 10.40 HANSEN, VRANCKX, DE SCHEPPER: ³H-Flupenthixolconcentratie en totale radioactiviteit in menselijk serum.
 - 11.00 BREIMER, KETELAARS, VAN ROSSUM, Nijmegen: Farmacokinetiek, metabolisme en biofarmacie van choralhydraat bij de mens.
 - 11.20 SCHOBEN, GABREELS, HORSTINK, VAN DER KLEIJN, Nijmegen: Analyse en kinetiek van dipropylazijnzuur en bepaling van carbamazepine.
 - 11.40 MULLER, PIJNAPPEL, GRIBNAU, DE GRAAF, VAN DER KLEIJN, Nijmegen: Biologische beschikbaarheid van 6 digoxine-preparaten.
 - 12.00 DRIESSEN, EMONDS, Leiden: De plasmaspiegel van anti-epileptica bij kinderen.
 - 12.20 GRIBNAU, SIERO, GRIBNAU, Nijmegen: Farmacokinetiek van indomethacin en N-salicylaat bij al dan niet gelijktijdig gebruik.
- Lunch.



FIP-Congres Stockholm 1973

Zoals men al heeft kunnen lezen in het *Pharm. Weekblad* 108 (1973) 145, zal het thema voor het hoofdsymposium zijn 'De basis voor de intro-

ductie van nieuwe geneesmiddelen'. Na het hoofdsymposium zullen er vijf parallel-symposia worden georganiseerd, die onderdelen zijn van het hoofdthema. De volgende sprekers hebben reeds hun medewerking aan deze bijeenkomsten toegezegd:

MAIN SYMPOSIUM

'The basis for the introduction of new drugs'

1. VITTORIO FATTORUSSO, WHO, Geneva: 'The importance of drug therapy for modern health care';

2. JACQUES MONOD, Institut Pasteur, Paris: 'What kind of new drugs do we need and expect';

3. PETER SPEISER, ETH, Zürich: 'New dosage forms as a result of new technological developments';

4. ÅKE LJLJESTRAND, Socialstyrelsen, Stockholm: 'Safety aspects on long term medication'.

PARALLEL SYMPOSIA

1. Chemical and pharmacological aspects on the design of new drugs

NORMAN J. HARPER, Sterling-Winthrop, England: 'The role of chemistry in the development of new drugs';

PHILIP S. PORTOGHESE, University of Minnesota, Minneapolis, Minn., USA: 'The modern concept of medicinal chemistry';

DEN'ICHI MIZUNO, University of Tokyo, Japan: 'Screening of potential drugs';

LEMON B. KIER, Massachusetts College of Pharmacy, Boston, Mass., USA: 'Molecular orbital studies in chemical pharmacology'.

2. Drug formulation and stability aspects on the introduction of new drugs

WILLIAM H. BARR, Virginia Commonwealth University, Richmond, Va. USA: 'Formulation studies of drugs with special reference to bioavailability';

C. J. DE BLAEEY, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA: 'Recent advances in tablet technology and its applications in the development of new tablet formulas';

LOUIS A. LUZZI, University of Georgia, Athens, Georgia, USA: 'Microencapsulation as a mean of formulating new drugs';

SONG-LING LIN, Ayerst Laboratories, New York, NY, USA: 'Accelerated studies and the use of computers for stability predictions';

LEON LACHMAN, Endo Laboratories, Garden City, NY, USA: 'Stabilization of labile drugs'.

3. Analytical aspects on the introduction of new drugs

BENGT SAMUELSSON, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden: 'The use of gas chromatography-mass spectrometry in the development of prostaglandins as drugs';

GÖRAN SCHILL, Uppsala University, Uppsala, Sweden: 'Isolation of drugs and metabolites in biological material';

J. W. BRIDGES, University of Surrey, Guildford, England: 'Quantitative determination of drugs in biological material';

RICHARD LEUTE, Syva, Palo Alto, Calif., USA: 'Immunological determination of drugs in biological material'.

4. Toxicological and safety aspects on the introduction of new drugs

TERRY BINNS, Ciba, Horsham, England: 'Drugs and the therapeutic balance sheet';

FOLKE SJÖQVIST, University Hospital, Huddinge, Sweden: 'The biochemical and pharmacokinetic basis for species differences in effects of drugs';

ANTHONY K. PALMER, Huntingdon Research Centre, Huntingdon, England: 'Embryotoxic and teratogenic effects of drugs';

PHILIP D. LAWLEY, Institute of Cancer Research, Chalfont St. Giles, England: 'Carcinogenic and genetic effects of drugs'.

5. Legal aspects on the introduction of new drugs

TED BYERS, FDA, Rockville, Maryland, USA: 'How to enforce a good manufacturing practice system in drug industries';

TEODOR CANBÄCK, Apotekarsocieteten, Stockholm, Sweden: 'International cooperation on the characterization of drugs';

CHARLES C. STEVENS, ICI, Macclesfield, England: 'Obstacles to drug trade, trade mark, patents etc.';

J. LAAR, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frankfurt, Germany: 'Attempts to harmonize drug legislation within the common market';

CARL OLOV ROSÉN, Uppsala University, Uppsala: 'Product and information responsibility'.



Bijeenkomst voor studenten over rapport 'Toekomst Farmacie'

Het Hoofdbestuur organiseert op 24 mei 1973 in het Jaarbeurscongrescentrum te Utrecht een bijeenkomst voor de farmaceutische studenten over het rapport 'Toekomst Farmacie'.

Het forum, onder voorzitterschap van Prof. Dr. J. KOK, zal verder bestaan uit Prof. Dr. K. W. GERRITSMA, voorzitter van de Commissie Toekomst Farmacie, en enige leden van deze commissie.

Eerste folder uitverkocht

De eerste van de serie folders, getiteld 'Geneesmiddelen. Wat doet u ermee?', is uitverkocht. Er kunnen dus geen bestellingen meer gedaan worden.

De tweede folder 'Geneesmiddelen. Hoe gebruikt u ze?', zal omstreeks 1 mei beschikbaar zijn. Deze en de daarna nog te verschijnen folders worden uitgegeven in samenwerking met het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

LEDENLIJST

AANMELDING ALS LID

Belanghebbenden wordt gewezen op de artikelen 3 en 5 van het Huishoudelijk Reglement.

L. F. MEUWISSEN, Merckelbachstraat 11, Eersel.

AANGENOMEN ALS LID

W. A. DEKKER, d. Byk Nederland BV, Weerenweg 29, Zwanenburg (NH), (02907) 5845. Privé: Coronastraat 32, Groningen, (050) 770263.

J. TJOENG, h. Apotheek Hupperetz, Regentesselaan 279, 's-Gravenhage, (070) 331661. Privé: Vismarkt 3, Leiden, (01710) 46698.

ADRESWIJZIGINGEN

C. A. BOOGAERDT, e. Philips Apotheek, Willemstraat 22, Eindhoven, (040) 755068.

Mej. E. V. B. M. CLITEUR, f. Koninginneweg 223, Amsterdam-7, (020) 729805.

B. VAN DIJK, e. privé: Ligusterlaan 10, Haarlem, (023) 245529.

Mevr. W. A. F. H. GROESBEEK-BARETTA, a. privé: Henri Dunantlaan 17, Apeldoorn, (05760) 53116.

R. CH. J. M. M. LEGEIN, f. Honigmanstraat 45a, Heerlen, (045) 716726.

J. B. G. TH. MILJOEN, a. Apotheek 't Vijzeltje, Emmastraat 11, Raamsdonksveer, (01621) 3444. Privé: idem.

D. N. VAN DER NEUT, f. Gunninglaan 2, Apeldoorn, (05760) 54333.

N. R. W. M. OP DE COUL, f. H. Corwinderstraat 15, Oldenzaal, (05410) 6076.

F. G. SITSSEN, e. privé: Oud Mijl 13, Amstelveen.

Mej. A. P. M. SPEEKENBRINK, g. Apotheek Fa. van Hoeck, Markt 7, Helmond, (04920) 22016. Privé: Vinkelaan 60, Helmond, (04920) 22880.

M. SWEN, a. Apotheek Ambix, Bachlaan 7, Bunschoten

(03499) 2103. Privé: Bachlaan 9, Bunschoten, (03499) 2103.

Mej. T. I. TAN, g. privé: Tivolistraat 4, Tilburg.

G. J. B. VAN DER WIJST Jr., g. Apotheek P. Meulemeester BV, Heuvel 6, Oosterhout, (01620) 3606. Privé: 'De Blauwe Hoeve', Blauwhoefsedreef 1, Teteringen, (01618) 1922.

DEPARTEMENT GELDERLAND

Het bestuur van het Departement Gelderland is thans als volgt samengesteld:

H. BALJET, voorzitter, van Maerlantstraat 1, Arnhem, (085) 422112 en 437804.

H. DE HAAN, secretaris, Terborgseweg 18b, Doetinchem, (08340) 24058.

T. VAN VUUREN, penningmeester, Raadhuisplein 1, Apeldoorn, (05760) 13191.

Mevr. J. H. C. TH. DEYS-TRIJSSENAAR, lid, Fred. v.d. Palts-hof 25, Rhenen, (08376) 2481.

P. B. FRANK, vice-voorzitter, Koninginnelaan 77, Apeldoorn, (05760) 13080.

DEPARTEMENT ROTTERDAM

Het bestuur van het Departement Rotterdam is thans als volgt samengesteld:

A. F. H. SMEETS, voorzitter, Abtsweg 40, Rotterdam, (010) 373582.

P. J. M. HONORÉ SCHNEBBELIE, vice-voorzitter, Zwaluwenlaan 115, Schiedam-Kethel, (010) 709927.

F. J. G. HEINTJES, secretaris, van Maerlantpark 54, Capelle a.d. IJssel, (010) 507995.

Mevr. E. W. VAN DOORNE-METZELAAR, 2e secretaresse, Breukelsdijk 132a, Rotterdam, (010) 232027.

H. DE BAKKER, penningmeester, Mathenesserdijk 36, Rotterdam, (010) 155250.

Gevraagd:

Jonge tweede apotheker

zo mogelijk vanaf 1 mei a.s.,
voor \pm 6 maanden in apotheek
in Zuid-Limburg.

Telefoon 045 - 21 22 14.

Gevraagd per 1 juli wegens omstandigheden
voor 6 maanden

beherend c.q. 2e apotheker

taak: bereiding, toezicht en analytisch
onderzoek.

In grote moderne apotheek
in centrum van het land.

Brieven onder no. 4090 Ph.Wbl.

Jonge apotheker zoekt ter overname, nu of
in de nabije toekomst

een apotheek

Overleg desgewenst onder geheimhouding.

Brieven onder nr. 4091 Ph. Wbl.

● Jonge apotheker zoekt werkring als
tweede apotheker
eventueel met mogelijkheid tot overname.

Brieven onder no. 4088 Ph. Wbl.

Brieven onder nummer aan:
De Erven Bohn bv
Postbus 66 - Haarlem

SCHRIJFMACHINE TRIUMPH



geschikt voor 4 rollen etiketten

Deze machine heeft dezelfde mogelijkheden als een normale schrijfmachine
met een extra aanpassing t.b.v. de etiketten op rol.

Maximum rolbreedte 58 mm, 64 mm, 77 mm en 79 mm.

Iedere rol is apart instelbaar door de regelknop naar keuze op 1, 2, 3 of 4
te zetten, waardoor iedere rol afzonderlijk doorgedraaid kan worden.

Wij verstrekken u ook gaarne een prijsopgave van de etiketten op rollen, zowel
gegomd als zelfklevend.

Spruyt, Hillen & Co. - Utrecht

Kanaalweg 95 - Telefoon 030 - 938841



Verpakkingen industrie Linde b.v. Denekamp
telefoon 05413 - 1230 en 1565

plastic-zalfdozen, tablettenbuisjes, strooikokers,
poedervouwdozen, tablettendozen, pillendozen,
schuifdozen, ampullendozen, strip verpakkingsdozen,
etiketten gegomd en zelfklevend, papierwaren,
specialité-verpakkingen, alle receptuur verpakkingen.





Synoniem van hoogste kwaliteitsstandaard

*Herculesstraat 28, Alkmaar. telefoon 02200-18975**